

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.
Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg rituksimaba.

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedan ml sadrži 10 mg rituksimaba.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg rituksimaba.

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 10 ml sadrži 2,3 mmol (52,6 mg) natrija.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 11,5 mmol (263,2 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina, pH vrijednosti 6,2 - 6,8 i osmolalnosti 324 - 396 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ne-Hodgkinov limfom (NHL)

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

Terapija održavanja lijekom MabThera indicirana je u liječenju odraslih bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma koji su odgovorili na uvodnu terapiju.

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

MabThera je u kombinaciji s CHOP kemoterapijom (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) indicirana u liječenju odraslih bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim ne-Hodgkinovim limfomom.

MabThera je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana za liječenje pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), Burkittovim limfomom (BL)/Burkittovom leukemijom (akutnom leukemijom zrelih B-limfocita [engl. *B-cell acute leukaemia*, B-AL]) ili limfomom nalik Burkittovu (engl. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

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

Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Reumatoidni artritis

MabThera je u kombinaciji s metotreksatom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili na druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs), uključujući jedan ili više inhibitora faktora nekroze tumora (TNF), ili ih nisu podnosili.

Pokazalo se da MabThera u kombinaciji s metotreksatom usporava napredovanje oštećenja zglobova, ocijenjeno radiografski te poboljšava fizičku funkciju.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis

MabThera je u kombinaciji s glukokortikoidima indicirana za liječenje odraslih bolesnika s teškom aktivnom granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) (GPA) i mikroskopskim poliangitisom (MPA).

MabThera je u kombinaciji s glukokortikoidima indicirana za poticanje remisije u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om (Wegenerovom granulomatozom) i MPA-om.

Obični pemfigus (*pemphigus vulgaris*, PV)

MabThera je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom običnog pemfigusa (PV).

4.2 Doziranje i način primjene

MabThera se treba primjenjivati pod izravnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika i u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija i profilaksa

Sve indikacije

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

Ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija

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

U pedijatrijskih bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom potrebno je primijeniti premedikaciju paracetamolom i H1 antihistaminikom (tj. difenhidraminom ili ekvivalentom) 30 - 60 minuta prije početka infuzije lijeka MabThera. Uz to treba primijeniti i prednizon, kako je navedeno u Tablici 1.

Za bolesnike s KLL-om preporučuje se profilaksa primjerenom hidracijom i primjenom lijekova koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline 48 sati prije početka terapije kako bi se smanjio rizik od sindroma lize tumora. U bolesnika s KLL-om koji imaju broj limfocita $> 25 \times 10^9/l$ preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije infuzije lijeka MabThera kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina.

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) te obični pemfigus

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, GPA-om, MPA-om ili običnim pemfigusom kod kojih je bolest u remisiji treba primijeniti premedikaciju metilprednizolonom u dozi od 100 mg intravenski radi smanjenja incidencije i težine reakcija povezanih s infuzijom, a primjena mora završiti 30 minuta prije početka svake infuzije lijeka MabThera.

U odraslih bolesnika s GPA-om ili MPA-om se prije prve infuzije lijeka MabThera preporučuje intravenska primjena metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan tijekom 1 do 3 dana (posljednja doza metilprednizolona može se dati istoga dana kao i prva infuzija lijeka MabThera). Nakon toga treba tijekom i nakon 4-tjednog ciklusa uvodnog liječenja lijekom MabThera peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 80 mg na dan i što brže postupno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi).

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji imaju GPA/MPA i odraslih bolesnika koji imaju PV preporučuje se profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* tijekom i nakon liječenja lijekom MabThera, prema potrebi i u skladu s lokalnim smjernicama za kliničku praksu.

U pedijatrijskih bolesnika s GPA-om ili MPA-om prije prve intravenske infuzije lijeka MabThera treba intravenski primijeniti tri dnevne doze metilprednizolona od 30 mg/kg na dan (ne više od 1 g na dan) za liječenje simptoma teškog vaskulitisa. Prije prve infuzije lijeka MabThera mogu se intravenski primijeniti do tri dodatne dnevne doze metilprednizolona od 30 mg/kg.

Nakon završetka intravenske primjene metilprednizolona pedijatrijskim bolesnicima treba peroralno davati prednizon u dozi od 1 mg/kg na dan (ne više od 60 mg na dan) i što brže postupno smanjivati dozu, ovisno o kliničkoj potrebi (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Važno je provjeriti tekst na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka (formulaciju za intravensku ili supkutanu primjenu), u skladu s onime što je propisano.

Prilagodba doze tijekom liječenja

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

Ne-Hodgkinov limfom

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinirano liječenje

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

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

Terapija održavanja

- Prethodno neliječeni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka MabThera u terapiji održavanja u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi 375 mg/m² površine tijela jedanput svaka 2 mjeseca (počevši 2 mjeseca nakon zadnje doze uvodne terapije) do progresije bolesti ili najdulje dvije godine (ukupno 12 infuzija).

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka MabThera u terapiji održavanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi 375 mg/m² površine tijela jedanput svaka 3 mjeseca (počevši 3 mjeseca nakon zadnje doze uvodne terapije) do progresije bolesti ili najdulje dvije godine (ukupno 8 infuzija).

Monoterapija

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka MabThera u monoterapiji kod početnog liječenja odraslih bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na kemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon kemoterapije iznosi 375 mg/m² površine tijela, a primjenjuje se u obliku intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna.

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

Difuzni B-velikostanični ne-Hodgkinov limfom u odraslih bolesnika

MabThera se treba davati u kombinaciji s CHOP kemoterapijom. Preporučena doza je 375 mg/m² tjelesne površine, a primjenjuje se prvog dana svakog ciklusa kemoterapije nakon intravenske infuzije glukokortikoidne komponente CHOP-a, tijekom 8 ciklusa. Sigurnost i djelotvornost lijeka MabThera u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog B-velikostaničnog ne-Hodgkinovog limfoma nisu ustanovljene.

Kronična limfocitna leukemija

Preporučena doza lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom za prethodno neliječene bolesnike i bolesnike koji nisu odgovorili na liječenje ili su u relapsu iznosi 375 mg/m² tjelesne površine primijenjeno nultog dana prvog ciklusa liječenja, nakon čega slijedi 500 mg/m² tjelesne površine primijenjeno prvog dana svakog sljedećeg ciklusa, tijekom ukupno 6 ciklusa. Kemoterapiju treba primijeniti nakon infuzije lijeka MabThera.

Reumatoidni artritis

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

Ciklus liječenja lijekom MabThera čine dvije intravenske infuzije od 1000 mg. Preporučena doza lijeka MabThera je 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom drugih 1000 mg intravenskom infuzijom nakon dva tjedna.

Potrebu za daljnjim ciklusima liječenja potrebno je procijeniti 24 tjedna nakon prethodnog ciklusa. Liječenje tada treba ponoviti ako je i dalje prisutna aktivna bolest, a u protivnom ga treba odgoditi dok se bolest ponovno ne aktivira.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže u roku od 16-24 tjedna od početnog ciklusa liječenja. Nastavak terapije valja pažljivo razmotriti u bolesnika u kojih u tom razdoblju nema vidljivih znakova koristi terapije.

Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA)

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

Poticanje remisije u odraslih

Preporučena doza lijeka MabThera za poticanje remisije u odraslih bolesnika s GPA-om i MPA-om iznosi 375 mg/m² tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna (ukupno četiri infuzije).

Terapija održavanja u odraslih

Nakon primjene lijeka MabThera za poticanje remisije, terapiju održavanja u odraslih bolesnika s GPA-om i MPA-om treba započeti najmanje 16 tjedana nakon posljednje infuzije lijeka MabThera.

Nakon poticanja remisije primjenom drugih imunosupresiva koji se koriste u standardnom liječenju, terapiju održavanja lijekom MabThera treba započeti tijekom 4-tjednog razdoblja nakon nastupa remisije bolesti.

MabThera se treba primijeniti u obliku dvije i.v. infuzije od 500 mg u razmaku od dva tjedna, nakon čega se primjenjuje doza od 500 mg i.v. infuzijom svakih 6 mjeseci. Bolesnici trebaju primati lijek MabThera najmanje 24 mjeseca nakon postizanja remisije (odsutnost kliničkih znakova i simptoma bolesti). U bolesnika koji bi mogli biti izloženi većem riziku od relapsa liječnici trebaju razmotriti dulje trajanje terapije održavanja lijekom MabThera (do 5 godina).

Obični pemfigus

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

Preporučena doza lijeka MabThera za liječenje običnog pemfigusa iznosi 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom se nakon dva tjedna primjenjuje druga doza od 1000 mg intravenskom infuzijom u kombinaciji s glukokortikoidima čija se doza postupno smanjuje.

Terapija održavanja

Za terapiju održavanja treba primijeniti dozu od 500 mg intravenskom infuzijom u 12. i 18. mjesecu, a zatim svakih 6 mjeseci ako je potrebno, na temelju kliničke ocjene.

Liječenje relapsa

U slučaju relapsa bolesnici mogu primiti i.v. dozu od 1000 mg. Zdravstveni radnik treba razmotriti i nastavak primjene ili povećanje doze glukokortikoida na temelju kliničke ocjene.

Sljedeća se infuzija smije primijeniti najranije 16 tjedana nakon prethodne infuzije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne-Hodgkinov limfom

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om lijek MabThera treba primjenjivati u kombinaciji sa sistemskim kemoterapijskim protokolom LMB (*Lymphome Malin B*) (vidjeti Tablice 1 i 2). Preporučena doza lijeka MabThera je 375 mg/m^2 tjelesne površine, a primjenjuje se i.v. infuzijom. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka MabThera, osim prema površini tijela.

Sigurnost i djelotvornost lijeka MabThera u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina ustanovljene su samo u indikaciji prethodno neliječenog uznapredovalog CD20 pozitivnog DLBCL-a/BL-a/B-AL-a/BLL-a. Dostupni su samo ograničeni podaci za bolesnike mlađe od 3 godine. Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

MabThera se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom mlađih od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1 Doziranje lijeka MabThera za liječenje ne-Hodgkinova limfoma u pedijatrijskih bolesnika

Ciklus	Dan liječenja	Pojedinosti vezane uz primjenu
Predfaza (COP)	MabThera se ne primjenjuje	-
1. ciklus uvodne terapije (COPDAM1)	-2. dan (odgovara 6. danu predfaze) 1. infuzija lijeka MabThera	Tijekom 1. ciklusa uvodne terapije prednizon se daje kao dio ciklusa kemoterapije i treba ga primijeniti prije lijeka MabThera.
	1.dan 2. infuzija lijeka MabThera	MabThera se daje 48 sati nakon prve infuzije lijeka MabThera.
2. ciklus uvodne terapije (COPDAM2)	-2. dan 3. infuzija lijeka MabThera	U 2. ciklusu uvodne terapije prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka MabThera.
	1. dan 4. infuzija lijeka MabThera	MabThera se daje 48 sati nakon treće infuzije lijeka MabThera.
1. ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 5. infuzija lijeka MabThera	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka MabThera.
2. ciklus konsolidacijske terapije (CYM/CYVE)	1. dan 6. infuzija lijeka MabThera	Prednizon se ne daje u vrijeme primjene lijeka MabThera.
1. ciklus terapije održavanja (M1)	Od. 25. do 28. dana 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE) MabThera se ne primjenjuje	Počinje kada se broj stanica u perifernoj krvi oporavi nakon 2. ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE), uz $\text{ABN} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i broj trombocita $> 100 \times 10^9/\text{l}$

Ciklus	Dan liječenja	Pojedinosti vezane uz primjenu
2. ciklus terapije održavanja (M2)	28. dan 1. ciklusa terapije održavanja (M1) MabThera se ne primjenjuje	-
ABN = apsolutni broj neutrofila; COP = ciklofosamid, vinkristin, prednizon; COPDAM = ciklofosamid, vinkristin, prednizon, doksorubicin, metotreksat; CYM = citarabin (Aracytine, Ara-C), metotreksat; CYVE = citarabin (Aracytine, Ara-C), Vepesid (VP16)		

Tablica 2 Plan liječenja za ne-Hodgkinov limfom u pedijatrijskih bolesnika: kemoterapija koja se primjenjuje istodobno s lijekom MabThera

Plan liječenja	Stadij bolesti	Pojedinosti vezane uz primjenu
Skupina B	Bolest stadija III i visoka razina LDH (> 2 x iznad normale), bolest stadija IV koja ne zahvaća SŽS	Predfaza i zatim 4 ciklusa: 2 ciklusa uvodne terapije (COPADM) uz visoku dozu metotreksata (3 g/m ²) i 2 ciklusa konsolidacijske terapije (CYM)
Skupina C	Skupina C1: B-AL koji ne zahvaća SŽS te bolest stadija IV i B-AL koji zahvaćaju SŽS, ali ne i cerebrospinalnu tekućinu Skupina C3: B-AL koji zahvaća cerebrospinalnu tekućinu, bolest stadija IV koja zahvaća cerebrospinalnu tekućinu	Predfaza i zatim 6 ciklusa: 2 ciklusa uvodne terapije (COPADM) uz visoku dozu metotreksata (8 g/m ²), 2 ciklusa konsolidacijske terapije (CYVE) i 2 ciklusa terapije održavanja (M1 i M2)
Cikluse treba primijeniti jedan za drugim čim se krvna slika oporavi, a bolesnikovo stanje to dopusti, osim ciklusa terapije održavanja, koji se primjenjuju u intervalima od 28 dana		
B-AL = Burkittova leukemija (akutna leukemija zrelih B-limfocita); SŽS = središnji živčani sustav; LDH = laktat dehidrogenaza		

Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA)

Poticanje remisije

Preporučena doza lijeka MabThera za poticanje remisije u pedijatrijskih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om iznosi 375 mg/m² tjelesne površine, primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna.

Sigurnost i djelotvornost lijeka MabThera u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina ustanovljene su samo za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA.

MabThera se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om zbog mogućeg nedovoljno dobrog imunskog odgovora na pedijatrijska cjepiva protiv čestih dječjih bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem (npr. ospica, zaušnjaka, rubele i dječje paralize) (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Način primjene

Sve indikacije

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

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave sindroma otpuštanja citokina (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima u kojih se pojave znakovi teških reakcija, posebno jaka dispneja, bronhospazam ili hipoksija, odmah treba prekinuti primjenu infuzije. Bolesnicima s ne-Hodgkinovim limfomom tada

treba procijeniti stanje zbog mogućeg sindroma lize tumora, što uključuje odgovarajuće laboratorijske pretrage te radiološko snimanje grudnog koša radi otkrivanja moguće plućne infiltracije. Niti u jednog bolesnika infuziju ne treba ponovno započinjati dok ne nestanu svi simptomi i dok ne dođe do normalizacije laboratorijskih nalaza i rendgenološkog nalaza grudnog koša. Tada se može nastaviti infuzija, ali brzinom koja iznosi najviše polovicu brzine prethodne infuzije. Ako se iste teške nuspojave pojave i drugi put, treba ozbiljno razmotriti prekid liječenja ovisno o pojedinom slučaju.

Blage ili umjerene reakcije na infuziju (dio 4.8) obično se povlače nakon smanjenja brzine infuzije. Brzina infuzije može se povećati nakon poboljšanja simptoma.

Ne-Hodgkinov limfom, kronična limfocitna leukemija, reumatoidni artritis i obični pemfigus u odraslih bolesnika te granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Prva infuzija

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

Daljnje infuzije

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

Ne-Hodgkinov limfom – pedijatrijski bolesnici

Prva infuzija

Preporučena početna brzina infuzije je 0,5 mg/kg/sat (najviše 50 mg/sat); ako ne nastupe reakcije preosjetljivosti ili reakcije na infuziju, brzina se može povećavati za 0,5 mg/kg/sat svakih 30 minuta, do najviše 400 mg/sat.

Daljnje infuzije

Sljedeće doze lijeka MabThera mogu se dati početnom brzinom infuzije od 1 mg/kg/sat (najviše 50 mg/sat); brzina se može povećavati za 1 mg/kg/sat svakih 30 minuta, do najviše 400 mg/sat.

Reumatoidni artritis

Alternativni raspored primjene daljnjih infuzija većom brzinom

Ako bolesnici nisu razvili ozbiljnu reakciju na infuziju tijekom prve ili neke od sljedećih infuzija doze od 1000 mg lijeka MabThera primijenjene prema standardnom rasporedu primjene, druga ili sljedeće infuzije mogu se dati većom brzinom, uz istu koncentraciju kao i u prethodnim infuzijama (4 mg/ml u volumenu od 250 ml). Infuzija se započinje brzinom od 250 mg/sat tijekom prvih 30 minuta, a nastavlja brzinom od 600 mg/sat tijekom sljedećih 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi bržu infuziju, opisani se raspored može primijeniti i u daljnjim infuzijama.

Bolesnicima koji boluju od klinički značajne kardiovaskularne bolesti, uključujući aritmije, ili su ranije imali ozbiljnu infuzijsku reakciju na bilo koju prethodnu biološku terapiju ili na rituksimab, ne smije se primijeniti brža infuzija.

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

Teško zatajenje srca (New York Heart Association stupanj IV) ili teška nekontrolirana srčana bolest samo kod primjene za liječenje reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangitisom, mikroskopskog poliangitisa i običnog pemfigusa (vidjeti dio 4.4 za druge kardiovaskularne bolesti).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Svim bolesnicima s reumatoidnim artritisom, GPA-om, MPA-om ili običnim pemfigusom koji se liječe lijekom MabThera potrebno je uz svaku infuziju dati karticu s upozorenjima za bolesnika. Kartica sadrži važne informacije o sigurnosti za bolesnike, vezane uz potencijalno povećani rizik od infekcija, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML).

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom nakon primjene lijeka MabThera za liječenje reumatoidnog artritisa i autoimunih bolesti (uključujući sistemski eritemski lupus [engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE] i vaskulitis) i tijekom primjene lijeka MabThera za liječenje NHL-a i KLL-a nakon njegova stavljanja u promet (pri čemu je većina bolesnika primala lijek MabThera u kombinaciji s kemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica). Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba prekinuti dok se PML ne isključi. Liječnik treba pregledati bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indicirano, valja razmotriti konzultaciju s neurologom.

Postoji li dvojba, treba razmotriti provođenje daljnjih pretraga, uključujući MR oslikavanje, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalnog likvora na DNA JC virusa i ponavljanje neuroloških pretraga.

Liječnik treba osobitu pozornost pokloniti simptomima koji ukazuju na PML, a koje bolesnik ne mora zamijetiti (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome). Bolesnicima također treba savjetovati da obavijeste partnera ili njegovatelje o svojoj terapiji, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Ako se u bolesnika razvije PML, primjena lijeka MabThera mora se trajno obustaviti. Opažena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovne uspostave funkcije imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om. Ostaje nepoznato mogu li rano otkrivanje PML-a i prekid liječenja lijekom MabThera dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Srčani poremećaji

U bolesnika liječenih lijekom MabThera pojavljivali su se angina pectoris, srčane aritmije poput undulacije i fibrilacije atrijske, zatajenje srca i/ili infarkt miokarda. Stoga treba pomno nadzirati bolesnike koji u anamnezi imaju bolest srca i/ili kardiotoksičnu kemoterapiju (vidjeti reakcije na infuziju u nastavku).

Infekcije

S obzirom na mehanizam djelovanja lijeka MabThera i činjenicu da B stanice igraju važnu ulogu u održavanju normalnog imunološkog odgovora, bolesnici su izloženi povećanom riziku od infekcije nakon liječenja lijekom MabThera (vidjeti dio 5.1). Tijekom terapije lijekom MabThera mogu se javiti ozbiljne infekcije, uključujući one sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). MabThera se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom teškom infekcijom (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim

infekcijama, vidjeti dio 4.3) ili teško imunokompromitiranim bolesnicima (npr. kada su razine CD4 ili CD8 stanica vrlo niske). Liječnici trebaju biti oprezni ako razmatraju primjenu lijeka MabThera u bolesnika s anamnezom rekurentnih ili kroničnih infekcija ili postojećim bolestima koje mogu biti dodatna predispozicija za ozbiljne infekcije, primjerice hipogamaglobulinemijom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se prije početka liječenja lijekom MabThera odrediti razine imunoglobulina.

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

Za informacije o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) vidjeti prethodni odlomak o PML-u.

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Infekcije virusom hepatitisa B

U bolesnika koji su primali lijek MabThera prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući one sa smrtnim ishodom. Većina je tih bolesnika bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om ukazuju na to da liječenje lijekom MabThera također može pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B.

Sve bolesnike mora se prije početka liječenja lijekom MabThera testirati na virus hepatitisa B (HBV). Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih biljega, sukladno lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B ne smiju se liječiti lijekom MabThera. Bolesnici s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) trebaju prije početka liječenja konzultirati stručnjake za jetrene bolesti te ih treba nadzirati i liječiti sukladno lokalnim standardima s ciljem prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Lažno negativni nalazi seroloških testova na infekcije

Zbog rizika od lažno negativnih nalaza seroloških testova na infekcije, potrebno je uzeti u obzir druge dijagnostičke metode u bolesnika sa simptomima koji ukazuju na rijetku zaraznu bolest, npr. infekciju virusom zapadnog Nila i neuroboreliozu.

Kožne reakcije

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

Ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka MabThera povezuje se s reakcijama na infuziju, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih kemijskih medijatora. Sindrom otpuštanja citokina možda se klinički neće moći razlikovati od akutnih reakcija preosjetljivosti.

Ovaj skup reakcija, koje uključuju sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora te anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti, opisuje se u nastavku.

Pri primjeni lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu nakon njezina stavljanja u promet prijavljene su teške reakcije na infuziju sa smrtnim ishodom, koje su nastupile 30 minuta do 2 sata nakon početka prve intravenske infuzije lijeka MabThera. Kod tih su reakcija bili karakteristični plućni događaji, a u nekim su slučajevima uključivale brzu lizu tumora te obilježja sindroma lize tumora, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (vidjeti dio 4.8).

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina očituje se teškom dispnejom, često popraćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim značajkama sindroma lize tumora, primjerice hiperuricemijom, hiperkalijemijom, hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom, akutnim zatajenjem bubrega, povišenom razinom laktat dehidrogenaze (LDH), kao i s akutnim zatajenjem dišnog sustava i smrću. Akutno zatajenje dišnog sustava mogu pratiti poremećaji kao što su infiltracija plućnog intersticija ili edem pluća, koji su vidljivi na radiografskoj snimci grudnog koša. Taj se sindrom često javlja u roku od jednog do dva sata nakon početka primjene prve infuzije. Bolesnici s ranijom respiratornom insuficijencijom ili oni s tumorskim infiltratom na plućima imaju povećan rizik za lošiji ishod te ih treba liječiti s povećanim oprezom.

U bolesnika u kojih se pojavi teški oblik sindroma otpuštanja citokina mora se odmah prekinuti primjena infuzije (vidjeti dio 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi se bolesnici moraju pažljivo nadzirati sve dok se sindrom lize tumora i plućni infiltrat ne riješe ili povuku. Daljnje liječenje bolesnika nakon nestanka svih znakova i simptoma rijetko je rezultiralo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Bolesnike s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, kao što su bolesnici s KLL-om, u kojih može postojati povećan rizik od osobito teškog sindroma otpuštanja citokina, treba liječiti uz izniman oprez. Te bolesnike treba vrlo pažljivo nadzirati tijekom cijeloga trajanja prve infuzije. U tih bolesnika treba razmotriti smanjenje brzine infuzije pri primjeni prve doze ili raspodjelu doziranja u dva dana tijekom prvog ciklusa, ali i bilo kojeg sljedećeg ciklusa ako je broj limfocita i dalje $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

Hematološke toksičnosti

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

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

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom MabThera nije ispitivana u bolesnika s NHL-om i KLL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Bolesnici liječeni lijekom MabThera mogu primiti neživa cjepiva; međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, odrasli bolesnici u relapsu NHL-a niskog stupnja malignosti koji su primali monoterapiju lijekom MabThera su u usporedbi sa zdravim neliječenim kontrolnim ispitanicima imali nižu stopu odgovora na cijepljenje antigenom tetanusa (16% u odnosu na 81%) i Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigenom (4% u odnosu na 76% kada se mjerilo više nego dvostruko povećanje titra antitijela). S obzirom na sličnost među bolestima, može se pretpostaviti da bi rezultati za bolesnike s KLL-om bili slični, ali to nije ispitivano u kliničkim ispitivanjima.

Srednja vrijednost titara antitijela na niz antigena (*Streptococcus pneumoniae*, influenza tipa A, zaušnjaci, rubela, varicela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja lijekom MabThera.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su samo ograničeni podaci za bolesnike mlađe od 3 godine. Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) i obični pemfigus

Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu liječeni metotreksatom

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

Reakcije povezane s infuzijom

MabThera se povezuje s reakcijama na infuziju, koje mogu biti posljedica otpuštanja citokina i/ili drugih kemijskih medijatora.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Kod reumatoidnog artritisa je većina infuzijskih reakcija prijavljenih u kliničkim ispitivanjima bila blage do umjerene težine. Najčešći simptomi bile su alergijske reakcije, kao što su glavobolja, svrbež, iritacija grla, navale crvenila, osip, urtikarija, hipertenzija i vrućica. Općenito je udio bolesnika koji su imali neku reakciju povezanu s infuzijom bio veći nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije u bilo kojem ciklusu liječenja. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom smanjivala se u daljnjim ciklusima (vidjeti dio 4.8). Prijavljene reakcije obično su se povukle nakon smanjenja brzine infuzije ili prekida infuzije lijeka MabThera te primjene antipiretika, antihistaminika i povremeno kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te, po potrebi, glukokortikoida. Bolesnike s postojećim srčanim tegobama i one koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima treba strogo nadzirati. Ovisno o težini infuzijske reakcije i potrebnim intervencijama valja privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka MabThera. U većini slučajeva infuzija se može nastaviti uz smanjenje brzine za 50% (npr. sa 100 mg/sat na 50 mg/sat) kada se simptomi u potpunosti povuku.

Lijekovi za liječenje reakcija preosjetljivosti, kao što su epinefrin (adrenalin), antihistaminici i glukokortikoidi, moraju biti dostupni za brzu primjenu u slučaju alergijske reakcije tijekom primjene lijeka MabThera.

Nema podataka o sigurnosti lijeka MabThera u bolesnika s umjerenim zatajenjem srca (NYHA stupanj III) ili teškom, nekontroliranom bolešću srca i krvnih žila. U bolesnika liječenih lijekom MabThera primijećena je pojava simptoma već postojeće ishemijske bolesti srca, poput angine pektoris te fibrilacija i undulacija atrijske. Stoga se u bolesnika s anamnezom srčanih poremećaja i onih koji su ranije imali nuspojave na srcu i plućima prije liječenja lijekom MabThera mora razmotriti rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija kao posljedice reakcije na infuziju te ih se mora pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Budući da tijekom infuzije lijeka MabThera može doći do hipotenzije,

treba razmotriti mogućnost izostavljanja antihipertenzivne terapije 12 sati prije primjene infuzije lijeka MabThera.

Reakcije povezane s infuzijom u bolesnika s GPA-om, MPA-om i običnim pemfigusom odgovarale su onima opaženima u bolesnika s reumatoidnim artritisom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Odgođena neutropenija

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

Imunizacija

Liječnici trebaju provjeriti bolesnikov status cijepljenja, a bolesnici po mogućnosti trebaju primiti sva cjepiva predviđena važećim smjernicama o cijepljenju prije početka terapije lijekom MabThera. Cijepljenje treba dovršiti najmanje 4 tjedna prije prve primjene lijeka MabThera.

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

Bolesnici liječeni lijekom MabThera mogu primiti neživa cjepiva; međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U randomiziranom ispitivanju bolesnici s reumatoidnim artritisom koji su liječeni lijekom MabThera i metotreksatom imali su, u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo metotreksat, usporedive stope odgovora na antigen tetanusa (39% u odnosu na 42%), a umanjene stope odgovora na pneumokokno polisaharidno cjepivo (43% u odnosu na 82% za najmanje dva serotipa pneumokoknih antitijela) i KLH neoantigen (47% u odnosu na 93%), koji su primijenjeni 6 mjeseci nakon lijeka MabThera. Ako je potrebno cijepljenje neživim cjepivom tijekom primjene lijeka MabThera, ono se mora dovršiti najmanje 4 tjedna prije početka sljedećeg ciklusa lijeka MabThera.

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

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

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

Ograničeni su podaci iz kliničkih ispitivanja pa se ne može u potpunosti procijeniti sigurnost sekvencijske primjene drugih DMARD-ova (uključujući TNF-inhibitore i ostale biološke lijekove) nakon lijeka MabThera (vidjeti dio 4.5). Dostupni podaci pokazuju da je stopa klinički značajnih infekcija nepromijenjena kada se ti lijekovi primjenjuju u bolesnika koji su prethodno liječeni lijekom MabThera. Ipak, bolesnike je potrebno pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi infekcije ako se nakon terapije lijekom MabThera koriste biološki lijekovi i/ili DMARD-ovi.

Zloćudne bolesti

Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Međutim, trenutno dostupni podaci ne ukazuju na povećan rizik od zloćudnih bolesti kod primjene rituksimaba u indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, osim rizika od zloćudne bolesti već povezanog s podležecom autoimunom bolešću.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 2,3 mmol (52,6 mg) natrija po bočici od 10 ml te 11,5 mmol (ili 263,2 mg) natrija po bočici od 50 ml, što odgovara 2,6% (za bočicu od 10 ml) odnosno 13,2% (za bočicu od 50 ml) maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 7,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 10 ml, što odgovara 0,7 mg/ml te 35,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 50 ml, što odgovara 0,7 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

U bolesnika s KLL-om čini se da istodobna primjena lijeka MabThera nije utjecala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosamid utječu na farmakokinetiku lijeka MabThera.

Istodobna primjena s metotreksatom nije imala utjecaja na farmakokinetiku lijeka MabThera u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

U bolesnika s titrima ljudskog antimišjeg antitijela (engl. *Human Anti-Mouse Antibody*, HAMA) ili antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) mogu nastupiti alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti prilikom primjene drugih dijagnostičkih ili terapijskih monoklonskih antitijela.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljicu barijeru.

Razine B-stanica u ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke lijeku MabThera nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje odgovarajući i dobro kontrolirani podaci iz ispitivanja u trudnica, no u neke dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće bile izložene lijeku MabThera prijavljene su prolazna deplecija B-stanica i limfocitopenija. Slični su učinci primijećeni i u istraživanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Zbog tih se razloga MabThera ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist od liječenja nadilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Ograničeni podaci o izlučivanju rituksimaba u majčino mlijeko ukazuju na vrlo niske koncentracije rituksimaba u mlijeku (relativna doza u dojenčeta manja je od 0,4%). U malobrojnim slučajevima praćenja dojene djece opisan je normalan rast i razvoj do 2 godine. Međutim, budući da su ti podaci ograničeni, a dugoročni ishodi za dojenčad i dalje nepoznati, dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja rituksimabom, a u optimalnom slučaju ni idućih 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke rituksimaba na reproduktivne organe.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka MabThera na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljene nuspojave ukazuju na to da MabThera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Iskustva s primjenom u ne-Hodgkinovu limfomu i kroničnoj limfocitnoj leukemiji u odraslih

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil lijeka MabThera u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i KLL-a temelji se na podacima o bolesnicima koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Ti su bolesnici liječeni lijekom MabThera u monoterapiji (početno liječenje ili terapija održavanja nakon početnog liječenja) ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika liječenih lijekom MabThera bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se u većine bolesnika pojavile pri prvoj infuziji. Incidencija simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjuje u sljedećim infuzijama te nakon osam doza lijeka MabThera iznosi manje od 1%.

Infekcije (pretežno bakterijske i virusne) nastupile su tijekom kliničkih ispitivanja u približno 30-55% bolesnika s NHL-om te u 30-50% bolesnika tijekom kliničkog ispitivanja bolesnika s KLL-om.

Najčešće prijavljene ili opažene ozbiljne nuspojave bile su:

- reakcije povezane s infuzijom (uključujući sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora), vidjeti dio 4.4
- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni događaji, vidjeti dio 4.4.

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

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava prijavljenih pri primjeni lijeka MabThera u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom sažeta je u Tablici 3. Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

Tablica 3 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s NHL-om i KLL-om koji su lijek MabThera primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s kemoterapijom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, +bronhitis	sepsa, +upala pluća, +febrilna infekcija, +herpes zoster, +infekcija dišnog sustava, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, +akutni bronhitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		ozbiljna virusna infekcija ² , upala pluća uzrokovana <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresivna multifokalna leukoencefalopatija	enterovirusni meningoencefalitis ^{2, 3}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	poremećaji koagulacije, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje serumske razine IgM-a ⁴	odgođena neutropenija ⁴
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije povezane s infuzijom ⁵ , angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁵ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁵
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana razina LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji živčanog sustava		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁶	kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁶
Poremećaji oka		poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁶	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁶
Srčani poremećaji		+infarkt miokarda ^{5, 7} , aritmija, +fibrilacija atrijska, tahikardija, +srčani poremećaj	+zatajenje lijeve klijetke, +supraventrikularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, +angina, +ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{5, 7}	zatajenje srca ^{5, 7}	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklastični vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam ⁵ , bolest dišnog sustava, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhiolitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁸	zatajenje dišnog sustava ⁵	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinalna perforacija ⁸	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip, ⁺ alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, ⁺ poremećaj kože			teške bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega ⁵	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, navale crvenila, malaksalost, sindrom prehlade, ⁺ umor, ⁺ drhtavica, ⁺ zatajenje više organa ⁵	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjene razine IgG-a					

Za svaku se nuspojavu izračun učestalosti temelji na reakcijama svih stupnjeva težine (od blagih do teških), osim za nuspojave označene znakom „+“, za koje se izračun učestalosti temelji samo na teškim reakcijama (stupanj ≥ 3 prema općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena tijekom ispitivanja.

¹ Uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost se temelji na R-FC režimu u relapsirajućem/refraktornom KLL-u.

² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.

³ Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

⁴ Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.

⁵ Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom.

⁶ Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja lijekom MabThera.

⁷ Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotskičnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.

⁸ Obuhvaća slučajeve sa smrtnim ishodom.

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

Znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije povezane s infuzijom prijavljeni su u više od 50% bolesnika u kliničkim ispitivanjima, a uglavnom su primijećeni za vrijeme prve infuzije, obično tijekom prvih sat ili dva. Simptomi su najčešće obuhvaćali vrućicu, zimicu i tresavicu. Ostali simptomi obuhvaćali su navale crvenila, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučninu, urtikariju/osip, umor, glavobolju, iritaciju grla, rinitis, svrbež, bol, tahikardiju, hipertenziju, hipotenziju, dispneju, dispepsiju, asteniju te obilježja sindroma lize tumora. Teške reakcije povezane s infuzijom (npr. bronhospazam i hipotenzija) pojavile su se u najviše 12% slučajeva. Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima bile su infarkt miokarda, fibrilacija atrijske, plućni edem i akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih bolesti, npr. angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani poremećaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atrijske), plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina, zatajenje bubrega i zatajenje dišnog sustava prijavljeni su s manjom ili nepoznatom učestalošću. Incidencija pojave simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjila u narednim infuzijama te je do osmog ciklusa terapije koja je sadržavala lijek MabThera iznosila < 1%.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

MabThera uzrokuje depleciju B-stanica u oko 70-80% bolesnika, ali se povezuje sa smanjenom razinom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja bolesnika.

Lokalizirane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim su ispitivanjima prijavljeni s većom incidencijom u skupinama koje su primale lijek MabThera. Teške infekcije prijavljene su u oko 4% bolesnika liječenih monoterapijom lijeka MabThera. Tijekom terapije održavanja lijekom MabThera u trajanju do 2 godine primijećena je veća sveukupna učestalost infekcija, uključujući infekcije stupnja 3 i 4, u usporedbi s opservacijskom skupinom. Nije zabilježena kumulativna toksičnost u smislu infekcija prijavljenih tijekom dvogodišnje terapije. Nadalje, tijekom liječenja lijekom MabThera prijavljene su druge ozbiljne virusne infekcije, bilo da se radi o novima, reaktivaciji ili egzacerbaciji postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina je bolesnika primala lijek MabThera u kombinaciji s kemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Primjeri takvih ozbiljnih virusnih infekcija su infekcije izazvane herpes virusima (citomegalovirus, varicela zoster virus i herpes simpleks virus), JC virusom (progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)), enterovirusom (meningoencefalitis) te virusom hepatitisa C (vidjeti dio 4.4). Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali lijek MabThera u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. U bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om incidencija hepatitis B infekcije stupnja 3/4 (reaktivacija i primarna infekcija) iznosila je 2% kod primjene R-FC terapije u odnosu na 0% kod primjene FC terapije. Progresija Kaposijeva sarkoma primijećena je u bolesnika izloženih lijeku MabThera koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ovi su se slučajevi pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina je bolesnika bila HIV pozitivna.

Hematološke nuspojave

U kliničkim ispitivanjima primjene lijeka MabThera u monoterapiji kroz 4 tjedna hematološki poremećaji su se pojavili u manjeg broja bolesnika i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stupanj 3/4) prijavljena je u 4,2%, anemija u 1,1%, a trombocitopenija u 1,7% bolesnika. Tijekom terapije održavanja lijekom MabThera u trajanju do najviše dvije godine leukopenija (5% u odnosu na 2%, stupanj 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stupanj 3/4) su prijavljene učestalije nego u opservacijskoj skupini. Incidencija trombocitopenije bila je niska (< 1%, stupanj 3/4) i nije se razlikovala između dviju skupina. Za vrijeme liječenja u ispitivanjima lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom obično su s većom učestalošću u usporedbi s primjenom samo kemoterapije prijavljene: leukopenija stupnja 3/4 (R-CHOP 88% u odnosu na CHOP 79%, R-FC 23% u odnosu na FC 12%), neutropenija (R-CVP 24% u odnosu na CVP 14%; R-CHOP 97% u odnosu na CHOP 88%,

R-FC 30% u odnosu na FC 19% u prethodno neliječenom KLL-u) i pancitopenija (R-FC 3% u odnosu na FC 1% u prethodno neliječenom KLL-u). Međutim, veća incidencija neutropenije u bolesnika liječenih lijekom MabThera i kemoterapijom nije bila povezana s većom incidencijom infekcija i infestacija u usporedbi s bolesnicima liječenima samo kemoterapijom. Ispitivanjima prethodno neliječenog i relapsirajućeg/refraktornog KLL-a utvrdilo se da je u do 25% bolesnika koji su primali R-FC neutropenija bila produljena (definirano kao broj neutrofila koji je ostao niži od $1 \times 10^9/l$ između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze u bolesnika koji ranije nisu imali produljenu neutropeniju ili u onih koji su se oporavili prije 42. dana) nakon liječenja lijekom MabThera u kombinaciji s FC-om. Nije prijavljena različita incidencija anemije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva odgođene neutropenije koja se pojavila nakon više od četiri tjedna od posljednje infuzije lijeka MabThera. U ispitivanju prve linije liječenja KLL-a, bolesnici u stadiju C bolesti prema Binetovoj klasifikaciji koji su primali R-FC imali su više nuspojava u usporedbi s onima koji su primali FC (R-FC 83% u odnosu na FC 71%). U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog KLL-a trombocitopenija stupnja 3/4 prijavljena je u 11% bolesnika u skupini koja je primala R-FC u usporedbi s 9% bolesnika u skupini koja je primala FC.

U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u bolesnika s Waldenstromovom makroglobulinemijom primijećena su prolazna povećanja serumske razine IgM-a nakon početka liječenja, što može biti povezano s hiperviskoznošću i srodnim simptomima. Prolazno povećanje razine IgM-a obično se vratilo barem na početnu razinu u roku od 4 mjeseca.

Kardiovaskularne nuspojave

Kardiovaskularne reakcije tijekom kliničkih ispitivanja monoterapije lijekom MabThera prijavljene su u 18,8% bolesnika, pri čemu su najčešće reakcije bile hipotenzija i hipertenzija. Prijavljeni su i slučajevi aritmije stupnja 3 ili 4 (uključujući ventrikularnu i supraventrikularnu tahikardiju) te angine pectoris za vrijeme infuzije. Tijekom terapije održavanja incidencija srčanih poremećaja stupnja 3/4 bila je slična u bolesnika liječenih lijekom MabThera i onih u opservacijskoj skupini. Srčani događaji su prijavljeni kao ozbiljne nuspojave (uključujući fibrilaciju atrijsku, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemiju miokarda) u 3% bolesnika liječenih lijekom MabThera u usporedbi s < 1% bolesnika u opservacijskoj skupini. U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom incidencija pojave srčanih aritmija stupnja 3 i 4, uglavnom supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i undulacija/fibrilacija atrijska, bila je veća u skupini liječenoj kombinacijom R-CHOP (14 bolesnika, 6,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala CHOP (3 bolesnika, 1,5%). Sve su se te aritmije pojavile vezano uz infuziju lijeka MabThera ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su vrućica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest dišnog i kardiovaskularnog sustava. Nisu zamijećene razlike između skupina koje su primale R-CHOP odnosno CHOP s obzirom na incidenciju drugih srčanih poremećaja stupnja 3 i 4, uključujući zatajenje srca, bolesti miokarda i manifestacije koronarne arterijske bolesti. U KLL-u je ukupna incidencija srčanih poremećaja stupnja 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 3% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (4% R-FC, 4% FC).

Dišni sustav

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, neki sa smrtnim ishodom.

Neurološki poremećaji

Tijekom razdoblja liječenja (razdoblje uvodnog liječenja koje se sastojalo od primjene R-CHOP tijekom najviše osam ciklusa) četvero bolesnika (2%) iz R-CHOP skupine, svi s kardiovaskularnim faktorima rizika, doživjelo je cerebrovaskularnu tromboemboliju tijekom prvog ciklusa liječenja. Nije bilo razlika u učestalosti drugih tromboembolijskih događaja među liječenim skupinama. Nasuprot tome, u CHOP skupini su tri bolesnika (1,5%) doživjela cerebrovaskularne događaje, i to u razdoblju praćenja nakon liječenja. U KLL-u je ukupna incidencija poremećaja živčanog sustava stupnja 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 4% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (3% R-FC, 3% FC).

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

Probavni poremećaji

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

Razine IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja lijekom MabThera u relapsirajućem/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj skupini i u skupini koja je primala lijek MabThera. U opservacijskoj se skupini medijan vrijednosti IgG-a potom povisio iznad donje granice normalnih vrijednosti, dok je u skupini koja je primala lijek MabThera ostao nepromijenjen. Udio bolesnika s razinom IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je oko 60% u skupini koja je primala lijek MabThera tijekom cjelokupnog dvogodišnjeg razdoblja liječenja, dok se u opservacijskoj skupini smanjio (36% nakon 2 godine).

Zabilježen je malen broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom MabThera, od kojih su neki bili teški i zahtijevali dugotrajnu supstitucijsku terapiju imunoglobulinima. Posljedice dugotrajne deplecije B stanica u pedijatrijskih bolesnika nisu poznate.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Podskupine bolesnika – monoterapija lijekom MabThera

Starije osobe (65 i više godina):

Incidencija nuspojava svih stupnjeva i nuspojava stupnja 3/4 bila je slična u starijih i mlađih bolesnika (ispod 65 godina).

Prošireni tumori

U bolesnika s proširenim tumorima incidencija nuspojava stupnja 3/4 bila je veća nego u bolesnika bez proširenih tumora (25,6% u odnosu na 15,4%). Incidencija nuspojava bilo kojeg stupnja bila je slična u tim dvjema skupinama.

Ponovno liječenje

Postotak bolesnika koji su prijavili nuspojave nakon ponovnog liječenja dodatnim ciklusima lijeka MabThera bio je sličan postotku bolesnika koji su prijavili nuspojave nakon početnog liječenja (nuspojave svih stupnjeva i nuspojave stupnja 3/4).

Podskupine bolesnika – liječenje lijekom MabThera u kombinaciji

Starije osobe (65 i više godina)

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

Iskustvo s primjenom kod DLBCL-a/BL-a/B-AL-a/BLL-a u pedijatrijskih bolesnika

Sažetak sigurnosnog profila

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje kemoterapije LMB (*Lymphome Malin B*) u kombinaciji s lijekom MabThera ili bez njega u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječnim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om.

Ukupno je 309 pedijatrijskih bolesnika primilo lijek MabThera i bilo uključeno u populaciju za analizu sigurnosti. Pedijatrijski bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju LMB u kombinaciji s lijekom MabThera ili oni uključeni u dio ispitivanja sa samo jednom skupinom primali su lijek MabThera u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine te su primili ukupno šest i.v. infuzija lijeka MabThera (po dvije tijekom svakoga od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jednu tijekom svakoga od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB).

Sigurnosni profil lijeka MabThera u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s prethodno neliječnim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om u načelu je s obzirom na vrstu, prirodu i težinu nuspojava odgovarao poznatom sigurnosnom profilu opaženom u odraslih bolesnika s NHL-om i KLL-om. Dodavanje lijeka MabThera kemoterapiji dovelo je do povećanog rizika od nekih događaja, uključujući infekcije (uključujući sepsu), u odnosu na liječenje samo kemoterapijom.

Iskustva s primjenom u reumatoidnom artritisu

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Bolesnici su primali 2 x 1000 mg lijeka MabThera u razmacima od dva tjedna kao dodatak metotreksatu (10 do 25 mg na tjedan). Infuzije lijeka MabThera primjenjivane su nakon intravenske infuzije 100 mg metilprednizolona; bolesnici su također peroralno primali prednizon u trajanju od 15 dana.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su popisane u Tablici 4. Kategorije učestalosti definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

Najčešće nuspojave koje se smatraju posljedicom primjene lijeka MabThera bile su reakcije povezane s infuzijom. Ukupna incidencija reakcija povezanih s infuzijom u kliničkim ispitivanjima bila je 23% nakon prve infuzije te se smanjivala s narednim infuzijama. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom bile su manje česte (0,5% bolesnika) i pretežno su uočene tijekom početnog ciklusa. Uz nuspojave

lijeka MabThera zabilježene u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.4) i reakcija nalik serumskoj bolesti.

Tablica 4 Sažetak nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali lijek MabThera

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva, infekcije mokraćnih puteva	bronhitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			progresivna multifokalna leukoencefalopatija, reaktivacija hepatitisa B	ozbiljna virusna infekcija ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ²
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija ³		odgođena neutropenija ⁴	reakcija nalik serumskoj bolesti	
Poremećaji imunološkog sustava	⁵ reakcije povezane s infuzijom (hipertenzija, mučnina, osip, vrućica, svrbež, urtikarija, iritacija grla, navale vrućine, hipotenzija, rinitis, tresavica, tahikardija, umor, bol u ustima i ždrijelu, periferni edem, eritem)		⁵ reakcije povezane s infuzijom (generalizirani edem, bronhospazam, piskanje, edem larinksa, angioneurotski edem, opći svrbež, anafilaksija, anafilaktoidna reakcija)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene						
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolesterolemija				
Psihijatrijski poremećaji		depresija, tjeskoba				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, migrena, omaglica, išijas				
Srčani poremećaji				angina pectoris, fibrilacija atrijska, zatajenje srca, infarkt miokarda	undulacija atrijska	
Poremećaji probavnog sustava		dispepsija, proljev, gastroezofagealni refluks, vrijed usta, bol u gornjem abdomenu				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija			toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom ⁷	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija/bol u kostima i mišićima, osteoartritis, burzitis				
Pretrage	snižene razine IgM-a ⁶	snižene razine IgG-a ⁶				

¹ Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.
² Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet
³ Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju laboratorijskih vrijednosti prikupljenih tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola u kliničkim ispitivanjima.
⁴ Kategorija učestalosti dodijeljena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet.
⁵ Reakcije koje se javljaju tijekom ili u roku od 24 sata od infuzije. Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku.
Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti kao posljedica preosjetljivosti i/ili mehanizma djelovanja.
⁶ Uključuje opažanja zabilježena tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola.
⁷ Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom.

Višestruki ciklusi liječenja

Višestruki ciklusi liječenja povezani su sa sličnim profilom nuspojava kao i nakon prve izloženosti. Stopa učestalosti svih nuspojava nakon prve izloženosti lijeku MabThera bila je najveća tijekom prvih 6 mjeseci, a potom se smanjivala. Za to su uglavnom zaslužne reakcije povezane s infuzijom (najčešće tijekom prvog ciklusa liječenja), egzacerbacija reumatoidnog artritisa i infekcije jer su se sve one javljale češće tijekom prvih 6 mjeseci liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Najčešće nuspojave nakon primitka lijeka MabThera u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom (vidjeti Tablicu 4). Od 3189 bolesnika liječenih lijekom MabThera, njih je 1135 (36%) imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom, a 733/3189 (23%) bolesnika imalo je reakciju povezanu s infuzijom nakon prve infuzije pri prvom izlaganju lijeku MabThera. Incidencija pojave reakcija povezanih s infuzijom smanjuje se u svim narednim infuzijama. Manje od 1% (17/3189) bolesnika u kliničkim ispitivanjima imalo je ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene reakcije povezane s infuzijom 4. stupnja prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) kao ni smrtni slučajevi povezani s infuzijom. Udio događaja 3. stupnja prema CTC kriterijima i reakcija povezanih s infuzijom koje su dovele do prekida liječenja smanjivao se nakon svakog ciklusa i takvi su događaji bili su rijetki od 3. ciklusa nadalje. Prethodna intravenska primjena glukokortikoida značajno je smanjila incidenciju i težinu reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom.

U ispitivanju osmišljenom da ocijeni sigurnost primjene brže infuzije lijeka MabThera u bolesnika s reumatoidnim artritisom, bolesnici s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu imali ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom tijekom ili unutar 24 sata od prve ispitivane infuzije smjeli su primiti 2-satnu intravensku infuziju lijeka MabThera. U ispitivanje nisu mogli biti uključeni bolesnici koji su u anamnezi imali ozbiljnu infuzijsku reakciju na neki biološki lijek za reumatoidni artritis. Incidencija, vrste i težina reakcija povezanih s infuzijom bile su u skladu s onima primijećenima u ranijim ispitivanjima. Nisu opažene ozbiljne reakcije povezane s infuzijom.

Infekcije

Ukupna stopa infekcija prijavljenih iz kliničkih ispitivanja iznosila je približno 94 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali lijek MabThera. Infekcije su većinom bile blage do umjerene i uglavnom infekcije gornjih dišnih i mokraćnih puteva. Incidencija infekcija koje su bile ozbiljne ili zahtijevale i.v. primjenu antibiotika iznosila je otprilike 4 na 100 bolesnik-godina. Stopa ozbiljnih infekcija nije se značajno povećala nakon višestrukih ciklusa lijeka MabThera. Tijekom kliničkih ispitivanja prijavljene su infekcije donjih dišnih puteva (uključujući upalu pluća), a incidencija im je bila slična u skupinama koje su primale lijek MabThera i u kontrolnim skupinama.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su ozbiljne virusne infekcije u bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih rituksimabom.

Nakon primjene lijeka MabThera u liječenju autoimunih bolesti prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. To uključuje primjenu u reumatoidnom artritisu i neodobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti kao što su sistemski eritemski lupus i vaskulitis.

U bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom koji primaju lijek MabThera u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (vidjeti ne-Hodgkinov limfom). Reaktivacija infekcije hepatitisom B prijavljena je vrlo rijetko u bolesnika s reumatoidnim artritismom koji primaju lijek MabThera (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularne nuspojave

Ozbiljne srčane nuspojave prijavljene su po stopi od 1,3 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih lijekom MabThera u usporedbi s 1,3 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo. Udio bolesnika koji su doživjeli srčane nuspojave (sve ili samo ozbiljne) nije se povećao tijekom višestrukih ciklusa.

Neurološki događaji

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

Neutropenija

Tijekom liječenja lijekom MabThera zabilježeni su slučajevi neutropenije koji su većinom bili prolazni te blagog do umjerenog intenziteta. Neutropenija se može javiti i nekoliko mjeseci nakon primjene lijeka MabThera (vidjeti dio 4.4).

U placebo kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u 0,94% (13/1382) bolesnika liječenih lijekom MabThera te 0,27% (2/731) bolesnika koji su primali placebo razvila se teška neutropenija.

Neutropenija, uključujući slučajeve teške odgođene i perzistentne neutropenije, je prijavljena rijetko nakon stavljanja lijeka u promet, a neki od prijavljenih slučajeva bili su povezani sa smrtonosnim infekcijama.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Odstupanja laboratorijskih nalaza

U bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih lijekom MabThera zabilježena je hipogamaglobulinemija (IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti). Nakon sniženja razina IgG-a ili IgM-a nije se povećala stopa ukupnih infekcija niti ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Zabilježen je malen broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva hipogamaglobulinemije u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom MabThera, od kojih su neki bili teški i zahtijevali dugotrajnu supstitucijsku terapiju imunoglobulinima. Posljedice dugotrajne deplecije B stanica u pedijatrijskih bolesnika nisu poznate.

Iskustva s primjenom kod granulomatoze s poliangitisom (GPA) i mikroskopskog poliangitisa (MPA)

Ukupan sigurnosni profil lijeka MabThera u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji imaju GPA/MPA temelji se na podacima o bolesnicima iz 3 klinička ispitivanja i na praćenju nakon stavljanja lijeka u promet.

Poticanje remisije u odraslih (1. ispitivanje kod GPA/MPA)

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA 99 odraslih bolesnika bilo je liječeno lijekom MabThera (375 mg/m², jedanput tjedno tijekom 4 tjedna) i glukokortikoidima za poticanje remisije GPA i MPA (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave iz 1. ispitivanja kod GPA/MPA navedene u Tablici 5 uz kategoriju učestalosti „često“ ili „vrlo često“ svi su štetni događaji koji su se javili s incidencijom od $\geq 5\%$ u skupini koja je primala lijek MabThera i s većom učestalošću nego u usporednoj skupini.

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

Tablica 5 Nuspojave koje su u 6 mjeseci nastupile u $\geq 5\%$ odraslih bolesnika koji su primali lijek MabThera u 1. ispitivanju kod GPA/MPA (rituksimab n=99) i koje su se javile s većom učestalošću nego u usporednoj skupini ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcija mokraćnih putova, bronhitis, herpes zoster, nazofaringitis	ozbiljna virusna infekcija ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		sindrom otpuštanja citokina	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkalijemija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, tremor		
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	navale crvenila	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	kašalj, dispneja, epistaksa	kongestija nosa	
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	dispepsija, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi mišića, artralgijska, bol u leđima	mišićna slabost, bol u kostima i mišićima, bol u udovima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem		
Pretrage		snižene razine hemoglobina	

¹ Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.

Terapija održavanja u odraslih (2. ispitivanje kod GPA/MPA)

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA ukupno je 57 odraslih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om primalo lijek MabThera za održavanje remisije (vidjeti dio 5.1).

Tablica 6 Nuspojave koje su nastupile u $\geq 5\%$ odraslih bolesnika koji su primali lijek MabThera u 2. ispitivanju kod GPA/MPA (rituksimab n=57) i koje su se javile s većom učestalošću nego u usporednoj skupini ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bronhitis	rinitis	ozbiljna virusna infekcija ^{1,2} , enterovirusni meningoencefalitis ¹
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	
Poremećaji probavnog sustava		proljevi	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, bolest nalik gripi, periferni edem	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom ³		

¹ Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.
² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.
³ Pojednosti o reakcijama povezanim s infuzijom navedene su u odlomku „Opis odabranih nuspojava“.

Ukupan sigurnosni profil bio je u skladu s dobro poznatim sigurnosnim profilom lijeka MabThera u odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, uključujući GPA/MPA. Ukupno je 4% bolesnika u skupini liječenoj lijekom MabThera imalo štetne događaje koji su doveli do prekida liječenja. Većina štetnih događaja u skupini bolesnika liječenih lijekom MabThera bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Ni u jednog bolesnika u skupini koja je primala lijek MabThera nije zabilježen štetni događaj sa smrtnim ishodom.

Najčešće prijavljeni događaji koji su se smatrali nuspojavama lijeka bile su reakcije povezane s infuzijom i infekcije.

Dugoročno praćenje (3. ispitivanje kod GPA/MPA)

U dugoročnom opservacijskom ispitivanju sigurnosti, 97 bolesnika s GPA-om/MPA-om primalo je lijek MabThera (srednja vrijednost broja infuzija: 8 [raspon: 1 - 28]) tijekom razdoblja do 4 godine, sukladno standardnoj praksi i odluci njihovih liječnika. Ukupan sigurnosni profil odgovarao je dobro poznatom sigurnosnom profilu lijeka MabThera kod RA i GPA/MPA te nije prijavljena nijedna nova nuspojava lijeka.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je otvoreno, neusporedno ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih bolesnika s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Cjelokupno razdoblje ispitivanja sastojalo se od 6-mjesečne faze poticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 4,5 godina. Tijekom faze praćenja MabThera se primjenjivala prema odluci ispitivača (17 od 25 bolesnika primilo je dodatno liječenje lijekom MabThera). Bolesnici su mogli istodobno primati i drugu imunosupresivsku terapiju (vidjeti dio 5.1).

Nuspojavama su se smatrali štetni događaji čija je incidencija bila $\geq 10\%$, a koji su uključivali: infekcije (17 bolesnika [68%] u fazi poticanja remisije; 23 bolesnika [92%] tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja), reakcije na infuziju (15 bolesnika [60%] u fazi poticanja remisije; 17 bolesnika [68%] tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja) i mučnina (4 bolesnika [16%] u fazi poticanja remisije; 5 bolesnika [20%] tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja).

Sigurnosni profil lijeka MabThera tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja bio je u skladu s onim prijavljenim tijekom faze poticanja remisije.

Sigurnosni profil lijeka MabThera u pedijatrijskih bolesnika s GPA-om ili MPA-om odgovarao je vrstom, prirodom i težinom nuspojava poznatom sigurnosnom profilu u odraslih bolesnika utvrđenom u odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti, uključujući GPA ili MPA u odraslih.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA (ispitivanje primjene lijeka za poticanje remisije u odraslih osoba) reakcije povezane s infuzijom definirale su se kao bilo koji štetni događaj koji je nastupio unutar 24 sata od infuzije i koji je ispitivač populacije u ispitivanju sigurnosti lijeka smatrao povezanim s infuzijom. Od 99 bolesnika liječenih lijekom MabThera, njih 12 (12%) imalo je barem jednu reakciju povezanu s infuzijom. Sve su infuzijske reakcije bile 1. ili 2. stupnja prema CTC kriterijima. Najčešće infuzijske reakcije bile su sindrom otpuštanja citokina, navale crvenila, iritacija grla i tremor. MabThera se primjenjivala u kombinaciji s intravenskim glukokortikoidima, što može smanjiti incidenciju i težinu tih događaja.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA (ispitivanje primjene lijeka za terapiju održavanja u odraslih osoba) 7/57 (12%) bolesnika u skupini liječenoj lijekom MabThera imalo je najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom. Incidencija simptoma reakcija povezanih s infuzijom bila je najveća tijekom ili nakon prve infuzije (9%), da bi se sa sljedećim infuzijama smanjivala (< 4%). Svi simptomi reakcija povezanih s infuzijom bili su blage ili umjerene težine i većinom se radilo o poremećajima dišnog sustava, prsišta i sredoprsta te poremećajima kože i potkožnog tkiva.

U kliničkom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika s GPA-om ili MPA-om reakcije na infuziju prvenstveno su zabilježene kod prve infuzije (8 bolesnika [32%]), da bi se sa sljedećim infuzijama lijeka MabThera njihova učestalost smanjivala (20% kod druge infuzije, 12% kod treće infuzije te 8% kod četvrte infuzije). Najčešći simptomi reakcija na infuziju prijavljeni tijekom faze poticanja remisije bili su: glavobolja, osip, rinoreja i pireksija (8% za svaki simptom). Opaženi simptomi reakcija na infuziju bili su slični poznatim simptomima u odraslih bolesnika s GPA-om ili MPA-om liječenih lijekom MabThera. Većina je reakcija na infuziju bila 1. i 2. stupnja težine, a prijavljene su i dvije reakcije na infuziju 3. stupnja koje nisu bile ozbiljne. Nije zabilježena nijedna reakcija na infuziju 4. ili 5. stupnja. U jednog je bolesnika prijavljena jedna ozbiljna reakcija na infuziju 2. stupnja težine (generalizirani edem koji se povukao uz liječenje) (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA ukupna stopa infekcija iznosila je približno 237 na 100 bolesnik-godina (95% CI 197 – 285) u trenutku primarne mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene i uglavnom su obuhvaćale infekcije gornjih dišnih puteva, herpes zoster i infekcije mokraćnih puteva. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je približno 25 na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini koja je primala lijek MabThera bila je upala pluća, s učestalošću od 4%.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA infekcije su zabilježene u 30/57 (53%) bolesnika liječenih lijekom MabThera. Incidencija infekcija bilo kojeg stupnja težine bila je slična u obje liječene skupine. Infekcije su pretežno bile blage do umjerene težine. Najčešće infekcije u skupini liječenoj lijekom MabThera uključivale su infekcije gornjih dišnih puteva, gastroenteritis, infekcije mokraćnih puteva i herpes zoster. Incidencija ozbiljnih infekcija bila je slična u obje liječene skupine (približno 12%). Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u skupini liječenoj lijekom MabThera bila je blagi ili umjereni bronhitis.

U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo pedijatrijske bolesnike s teškim aktivnim GPA-om i MPA-om, 91% prijavljenih infekcija nije bilo ozbiljno, a njih 90% bilo je blage do umjerene težine.

Najčešće infekcije tijekom cijelog razdoblja ispitivanja bile su: infekcije gornjih dišnih putova (48%), gripa (24%), konjunktivitis (20%), nazofaringitis (20%), infekcije donjih dišnih putova (16%), sinusitis (16%), virusne infekcije gornjih dišnih putova (16%), infekcija uha (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%) i infekcija mokraćnih putova (12%). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 7 bolesnika (28%), a uključivale su: gripu (2 bolesnika [8%]) i infekciju donjih dišnih putova (2 bolesnika [8%]), kao najčešće prijavljene događaje.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su ozbiljne virusne infekcije u bolesnika s GPA/MPA-om liječenih rituksimabom.

Zloćudne bolesti

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA incidencija zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih lijekom MabThera u kliničkom ispitivanju u indikacijama GPA i MPA iznosila je 2,00 na 100 bolesnik-godina na dan završetka ispitivanja (kada je posljednji bolesnik dovršio razdoblje praćenja). Na temelju standardiziranih omjera incidencije, čini se da je incidencija zloćudnih bolesti podjednaka prethodno zabilježenoj incidenciji u bolesnika s ANCA vaskulitisom.

U kliničkom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika, koje je uključivalo razdoblje praćenja u trajanju do 54 mjeseca, nije prijavljen nijedan slučaj zloćudne bolesti.

Kardiovaskularne nuspojave

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

Neurološki događaji

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

Hipogamaglobulinemija

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s GPA-om i MPA-om liječenih lijekom MabThera opažena je hipogamaglobulinemija (IgA, IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrijednosti).

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA su nakon 6 mjeseci u skupini koja je primala lijek MabThera vrijednosti IgA, IgG i IgM bile snižene u 27%, 58% odnosno 51% bolesnika koji su na početku ispitivanja imali normalne vrijednosti imunoglobulina, u usporedbi s 25%, 50% odnosno 46% bolesnika u skupini koja je primala ciklofosamid. Stopa svih infekcija i ozbiljnih infekcija nije se povećala nakon nastupa niskih vrijednosti IgA, IgG ili IgM.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA ni u jednom trenutku nisu opažene klinički značajne razlike između dviju liječenih skupina kao ni sniženja vrijednosti ukupnog imunoglobulina, IgG, IgM ili IgA.

U kliničkom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja 3/25 (12%) bolesnika prijavilo je hipogamaglobulinemiju, a 18 bolesnika (72%) imalo je dugotrajno (koje su se definirale kao razine Ig-a ispod donje granice normale tijekom najmanje 4 mjeseca) niske razine IgG-a (među njima je 15 bolesnika imalo i dugotrajno niske razine IgM-a).

Tri su bolesnika primila intravensku terapiju imunoglobulinima. Na temelju ograničenih podataka ne mogu se donijeti čvrsti zaključci o tome jesu li dugotrajno niske razine IgG-a i IgM-a i dovele do povećanog rizika od ozbiljne infekcije u tih bolesnika. Nisu poznate posljedice dugotrajne deplecije B-stanica u pedijatrijskih bolesnika.

Neutropenija

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA u 24% bolesnika koji su primali lijek MabThera (jedan ciklus) i 23% bolesnika u skupini liječenoj ciklofosfamidom razvila se neutropenija 3. ili višeg stupnja prema CTC kriterijima. Neutropenija nije bila povezana s opaženim porastom ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih lijekom MabThera.

U 2. ispitivanju kod GPA/MPA incidencija neutropenije bilo kojeg stupnja iznosila je 0% u bolesnika liječenih lijekom MabThera te 5% u bolesnika liječenih azatioprinom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Iskustva s primjenom kod običnog pemfigusa

Ukupan sigurnosni profil lijeka MabThera kod običnog pemfigusa temelji se na podacima o bolesnicima iz 2 klinička ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Sažetak sigurnosnog profila u 1. ispitivanju kod PV-a (ML22196) i 2. ispitivanju kod PV-a (WA29330)

Sigurnosni profil lijeka MabThera u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida u liječenju bolesnika s običnim pemfigusom ispitivao se u randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 među bolesnicima s pemfigusom, u kojem je 38 bolesnika s običnim pemfigusom (PV) bilo randomizirano u skupinu liječenu lijekom MabThera (1. ispitivanje kod PV-a). Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu lijekom MabThera primili su početnu dozu od 1000 mg i.v. na 1. dan ispitivanja i drugu dozu od 1000 mg i.v. na 15. dan ispitivanja. Doze održavanja od 500 mg i.v. primijenjene su u 12. i 18. mjesecu. Bolesnici su mogli primiti dozu od 1000 mg i.v. u trenutku relapsa (vidjeti dio 5.1).

U 2. ispitivanju kod PV-a, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, multicentrično ispitivanje kontrolirano aktivnim usporednim lijekom, u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) u bolesnika s umjerenim do teškim PV-om kojima je bilo potrebno peroralno liječenje kortikosteroidima, 67 bolesnika s PV-om bilo je liječeno lijekom MabThera (početna doza od 1000 mg i.v. na 1. dan ispitivanja i druga doza od 1000 mg i.v. na 15. dan ispitivanja, koja je ponovno primijenjena u 24. i 26. tjednu) tijekom do 52 tjedna (vidjeti dio 5.1).

Sigurnosni profil lijeka MabThera kod PV-a odgovarao je poznatom sigurnosnom profilu utvrđenom u drugim odobrenim indikacijama za liječenje autoimunih bolesti.

Tablični prikaz nuspojava zabilježenih u 1. i 2. ispitivanju kod PV-a ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave iz 1. i 2. ispitivanja kod PV-a svrstane u kategoriju učestalosti „često“ ili „vrlo često“ navedene su u Tablici 7. U 1. ispitivanju kod PV-a nuspojave su se definirale kao štetni događaji čija je stopa među bolesnicima s PV-om liječenima lijekom MabThera iznosila $\geq 5\%$ i za koje je apsolutna razlika u incidenciji između skupine liječene lijekom MabThera i one liječene standardnom dozom prednizona iznosila $\geq 2\%$ do 24. mjeseca. U 1. ispitivanju kod PV-a nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. U 2. ispitivanju kod PV-a nuspojave su se definirale kao štetni događaji koji su se javili u $\geq 5\%$ bolesnika u skupini liječenoj lijekom MabThera za koje je ocijenjeno da su povezani s liječenjem.

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

Tablica 7 Nuspojave zabilježene u bolesnika s običnim pemfigusom liječenih lijekom MabThera u 1. ispitivanju kod PV-a (do 24. mjeseca) i u 2. ispitivanju kod PV-a (do 52. tjedna) ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova	infekcija virusom herpesa, herpes zoster, oralni herpes, konjunktivitis, nazofaringitis, oralna kandidijaza, infekcija mokraćnih putova	ozbiljna virusna infekcija, ^{1,2} enterovirusni meningoencefalitis ¹
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		kožni papilom	
Psihijatrijski poremećaji	perzistentan depresivni poremećaj	velika depresija, razdražljivost	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	
Srčani poremećaji		tahikardija	
Poremećaji probavnog sustava		bol u gornjem dijelu abdomena	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	pruritus, urtikarija, poremećaj kože	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u kostima i mišićima, artralgijska, bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, astenija, pireksija	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom ³		
¹ Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. ² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku. ³ Reakcije povezane s infuzijom u 1. ispitivanju kod PV-a uključivale su simptome prijavljene pri sljedećem planiranom posjetu nakon svake infuzije te nuspojave koje su se javile na dan primjene infuzije ili jedan dan nakon njezine primjene. Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom/preporučeni pojmovi u 1. ispitivanju kod PV-a uključivali su glavobolju, zimicu, visok krvni tlak, mučninu, asteniju i bol. Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom/preporučeni pojmovi u 2. ispitivanju kod PV-a bili su dispneja, eritem, hiperhidroza, navale crvenila/navale vrućine, hipotenzija/nizak krvni tlak i osip/pruritički osip.			

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U 1. ispitivanju kod PV-a reakcije povezane s infuzijom bile su česte (58%). Gotovo sve reakcije povezane s infuzijom bile su blage do umjerene težine. Udio bolesnika koji su imali reakciju povezanu s infuzijom iznosio je 29% (11 bolesnika) kod prve infuzije, 40% (15 bolesnika) kod druge, 13% (5 bolesnika) kod treće i 10% (4 bolesnika) kod četvrte infuzije. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog reakcija povezanih s infuzijom. Vrsta i težina simptoma reakcija povezanih s infuzijom bile su slične kao i kod bolesnika s reumatoidnim artritisom i GPA-om/MPA-om.

U 2. ispitivanju kod PV-a reakcije povezane s infuzijom prvenstveno su se javljale kod prve infuzije i njihova se učestalost smanjivala s daljnjim infuzijama: udio bolesnika koji su imali reakciju povezanu s infuzijom iznosio je 17,9% kod prve infuzije, 4,5% kod druge, 3% kod treće te 3% kod četvrte infuzije. U 11/15 bolesnika koji su doživjeli najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom te su reakcije bile 1. ili 2. stupnja težine. U 4/15 bolesnika prijavljene su reakcije na infuziju ≥ 3 . stupnja, koje su dovele do prekida liječenja lijekom MabThera, a u tri od ta četiri bolesnika reakcije na infuziju

bile su ozbiljne (opasne po život). Ozbiljne reakcije na infuziju javile su se pri prvoj (2 bolesnika) ili drugoj (1 bolesnik) infuziji te su se povukle uz simptomatsko liječenje.

Infekcije

U 1. ispitivanju kod PV-a infekcije povezane s liječenjem zabilježene su u 14 bolesnika (37%) u skupini liječenoj lijekom MabThera te 15 bolesnika (42%) u skupini liječenoj standardnom dozom prednizona. Najčešće infekcije u skupini koja je primala lijek MabThera bile su herpes simplex i herpes zoster, bronhitis, infekcije mokraćnih putova, gljivične infekcije i konjunktivitis. U 3 bolesnika (8%) iz skupine liječene lijekom MabThera zabilježeno je ukupno 5 ozbiljnih infekcija (pneumonija koju je uzrokovao *Pneumocystis jirovecii*, infektivna tromboza, infekcija intervertebralnog diska, plućna infekcija, stafilokokna sepsa), dok je u skupini liječenoj standardnom dozom prednizona ozbiljnu infekciju (pneumoniju koju je uzrokovao *Pneumocystis jirovecii*) imao jedan bolesnik (3%).

U 2. ispitivanju kod PV-a infekcije su se javile u 42 bolesnika (62,7%) liječenih lijekom MabThera. Najčešće infekcije u skupini liječenoj lijekom MabThera bile su infekcije gornjih dišnih putova, nazofaringitis, oralna kandidijaza i infekcija mokraćnih putova. Šest bolesnika (9%) u skupini liječenoj lijekom MabThera imalo je ozbiljne infekcije.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su ozbiljne virusne infekcije u bolesnika s PV-om liječenih rituksimabom.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

U 2. ispitivanju kod PV-a su u skupini liječenoj lijekom MabThera nakon infuzije vrlo često primijećena prolazna smanjenja broja limfocita, izazvana smanjenjem populacija perifernih T-stanica, kao i prolazno smanjenje razine fosfora. Smatra se da su ta smanjenja bila uzrokovana i.v. infuzijom metilprednizolona kao premedikacije.

U 2. ispitivanju kod PV-a često su opažene niske razine IgG-a, a vrlo su često zabilježene i niske razine IgM-a; međutim, nije bilo dokaza povećanog rizika od ozbiljnih infekcija nakon razvoja niske razine IgG-a ili IgM-a.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja u ljudi dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom većih doza intravenske formulacije lijeka MabThera od odobrenih. Najviša do sada ispitivana intravenska doza lijeka MabThera u ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m²), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze u bolesnika s KLL-om. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

U bolesnika u kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pomno ih nadzirati.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je pet slučajeva predoziranja lijekom MabThera. Za tri slučaja nije prijavljena nijedna nuspojava. Dvije prijavljene nuspojave odnosile su se na simptome nalik gripi pri dozi od 1,8 g rituksimaba te na zatajenje dišnog sustava sa smrtnim ishodom pri dozi od 2 g rituksimaba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka; ATK oznaka: L01FA01

Mehanizam djelovanja

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

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

Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunološkog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Također se pokazalo da vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze.

Farmakodinamički učinci

Broj perifernih B-stanica nakon primjene prve doze lijeka MabThera smanjio se ispod granice normale. U bolesnika liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-stanica počela je unutar 6 mjeseci od liječenja te su se vratile na normalnu razinu unutar 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako u nekih bolesnika to može trajati dulje (do medijana vremena obnove od 23 mjeseca nakon uvodnog liječenja). U oboljelih od reumatoidnog artritisa uočena je trenutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg lijeka MabThera u razmaku od 14 dana. Broj B-stanica u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. tjedna, a dokaz repopulacije stanica u većine se bolesnika zamjećuje do 40. tjedna, pri monoterapiji lijekom MabThera i u kombinaciji s metotreksatom. Malen udio bolesnika imao je dugotrajnu depleciju perifernih B stanica u trajanju od 2 godine ili više nakon posljednje doze lijeka MabThera. U bolesnika s GPA-om i MPA-om broj perifernih B stanica smanjio se na < 10 stanica/ μ l nakon dvije tjedne infuzije rituksimaba u dozi od 375 mg/m² i održao na toj razini u većine bolesnika do trenutka mjere ishoda nakon 6 mjeseci. Većina je bolesnika (81%) pokazala znakove povrata B stanica, uz vrijednosti od > 10 stanica/ μ l do 12. mjeseca, što se povećalo na 87% bolesnika do 18. mjeseca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i kronične limfocitne leukemije

Folikularni limfom

Monoterapija

Početno liječenje, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna

U pivotalnom je ispitivanju 166 bolesnika s relapsirajućim ili kemorezistentnim, nisko malignim ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom primilo lijek MabThera u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna. Stopa ukupnog odgovora na liječenje (engl. *overall response rate*, ORR) u populaciji svih randomiziranih bolesnika (engl. *intent-to-treat*, ITT) iznosila je 48% (95% CI 41%-56%), od čega 6% otpada na potpun odgovor (engl. *complete response*, CR), a 42% na djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR). U bolesnika koji su

odgovorili na liječenje procijenjeni medijan vremena do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) iznosio je 13,0 mjeseci. Analizom podskupina pokazalo se da je ORR bio veći u bolesnika s histološkim podtipovima IWF B, C i D u odnosu na podtip IWF A (58% u odnosu na 12%), veći u bolesnika u kojih je najdulji promjer najvećih lezija bio < 5 cm u odnosu na > 7 cm (53% u odnosu na 38%) i veći u bolesnika u relapsu koji su odgovorili na kemoterapiju u odnosu na kemorezistentne bolesnike (definirane trajanjem odgovora < 3 mjeseca) u relapsu (50% u odnosu na 22%). ORR u bolesnika prethodno liječenih autolognom transplantacijom koštane srži iznosio je 78% u odnosu na 43% u bolesnika koji nisu bili podvrgnuti tom postupku. Dob, spol, stupanj zloćudnosti limfoma, početna dijagnoza, prisutnost ili odsutnost proširenosti tumora, normalan ili povišeni LDH i ekstrapodalna bolest nisu (prema Fisherovom testu vjerojatnosti) statistički značajno utjecali na odgovor na liječenje lijekom MabThera. Statistički značajna korelacija zamijećena je između stopa odgovora i zahvaćenosti koštane srži. Odgovor je bio prisutan u 40% bolesnika sa zahvaćenošću koštane srži, u odnosu na 59% bolesnika u kojih nije bila zahvaćena koštana srž ($p = 0,0186$). Ovaj nalaz nije potvrđen stupnjevitom logističkom regresijskom analizom u kojoj su sljedeći faktori identificirani kao prognostički: histološka vrsta, pozitivnost na bcl-2 na početku liječenja, rezistencija na posljednju kemoterapiju i proširenost tumora.

Početno liječenje, jedanput tjedno tijekom 8 tjedana

U multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju, 37 bolesnika s relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti primilo je lijek MabThera u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom osam tjedana. ORR je iznosio 57% (95% CI 41%-73%; CR 14%, PR 43%), a procijenjeni medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje bio je 19,4 mjeseci (raspon od 5,3 do 38,9 mjeseci).

Početno liječenje, prošireni tumor, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna

U objedinjenim podacima iz tri ispitivanja 39 bolesnika s relapsirajućim ili kemorezistentnim proširenim ne-Hodgkinovim limfomom (promjer jedne lezije ≥ 10 cm) niskog stupnja malignosti ili folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom je primilo lijek MabThera u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna. ORR je iznosio 36% (95% CI 21%-51%; CR 3%, PR 33%), a medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje 9,6 mjeseci (raspon od 4,5 do 26,8 mjeseci).

Ponovno liječenje, jedanput tjedno tijekom 4 tjedna

U multicentričnom nekomparativnom ispitivanju je 58 bolesnika s relapsirajućim ili kemorezistentnim B-staničnim ne-Hodgkinovim folikularnim limfomom ili limfomom niskog stupnja malignosti, u kojih je postignut očekivan klinički odgovor na prethodno liječenje lijekom MabThera, ponovno liječeno lijekom MabThera u dozi od 375 mg/m² putem intravenske infuzije jedanput tjedno tijekom četiri tjedna. Tri su bolesnika već primila dva ciklusa liječenja lijekom MabThera prije uključivanja u ispitivanje te su u ispitivanju bila podvrgnuta trećem ciklusu liječenja. Dva su bolesnika u ispitivanju dvaput primila ponovljeno liječenje. U 60 ponovljenih liječenja u ispitivanju ORR je iznosio 38% (95% CI 26%-51%; CR 10%, PR 28%), a procijenjeni medijan TTP-a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje 17,8 mjeseci (raspon 5,4 – 26,6 mjeseci). To je povoljnije u odnosu na TTP postignut nakon prethodnog ciklusa liječenja lijekom MabThera (12,4 mjeseca).

Početno liječenje u kombinaciji s kemoterapijom

U otvorenom randomiziranom ispitivanju ukupno su 322 prethodno neliječena bolesnika s folikularnim limfomom slučajnim odabirom određena za primanje CVP kemoterapije (ciklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² do najviše 2 mg prvog dana liječenja, prednizolon 40 mg/m²/dan od prvog do petog dana liječenja) svaka 3 tjedna u 8 ciklusa liječenja, ili lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s CVP kemoterapijom (R-CVP). MabThera je primijenjena prvog dana svakog ciklusa liječenja. Terapiju je primio ukupno 321 bolesnik (162 R-CVP, 159 CVP), koji su dalje analizirani kako bi se odredila djelotvornost. Medijan praćenja bolesnika iznosio je 53 mjeseca. R-CVP se u odnosu na CVP pokazao bitno boljim u postizanju primarne mjere ishoda, vremena do prestanka učinka liječenja (27 mjeseci u odnosu na 6,6 mjeseci, $p < 0,0001$, log-rang test). Udio bolesnika s tumorskim odgovorom (CR, CRu (nepotvrđen potpuni odgovor, od engl. *complete response/unconfirmed*) ili PR) bio je značajno veći ($p < 0,0001$, hi-kvadrat test) u skupini liječenoj

R-CVP-om (80,9%) nego u skupini liječenoj CVP-om (57,2%). Liječenje R-CVP-om je u usporedbi s liječenjem CVP-om značajno produljilo vrijeme do progresije bolesti ili smrti na 33,6 mjeseci u odnosu na 14,7 mjeseci ($p < 0,0001$, log-rang test). Medijan odgovora iznosio je 37,7 mjeseci u skupini liječenoj R-CVP-om i 13,5 mjeseci u skupini liječenoj CVP-om ($p < 0,0001$, log-rang test).

S obzirom na ukupno preživljenje, razlika između liječenih skupina bila je klinički značajna ($p = 0,029$, log-rang test stratificiran prema centru): stope preživljenja nakon 53 mjeseca bile su 80,9% za bolesnike u R-CVP skupini, u usporedbi sa 71,1% za bolesnike u CVP skupini.

Rezultati drugih triju randomiziranih ispitivanja u kojima je MabThera primjenjivana u kombinaciji s kemoterapijskim režimom koji nije bio CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa) također su pokazali značajno poboljšanje stopa odgovora, parametara ovisnih o vremenu te ukupnog preživljenja. Najvažniji rezultati svih četiriju ispitivanja sažeti su u Tablici 8.

Tablica 8 Sažetak najvažnijih rezultata četiriju randomiziranih ispitivanja faze III u kojima se procjenjivala korist liječenja folikularnog limfoma lijekom MabThera u kombinaciji s različitim režimima kemoterapije

Ispitivanje	Liječenje, N	Medijan praćenja, mjeseci	ORR, %	CR, %	Medijan TTF/PFS/EFS, mjeseci	stope OS, %
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Medijan TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 mjesec a 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto $p < 0,001$	18 mjesec i 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto $p < 0,0001$	48 mjesec i 74 87 $p = 0,009$ 6
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN : 175	42	85 94	49 76	Medijan EFS: 36 Nije dostignuto $p < 0,0001$	42 mjesec a 84 91 $p = 0,029$

EFS – preživljenje bez pojave događaja (engl. *Event Free Survival*)

TTP – vrijeme do progresije bolesti ili smrti (engl. *Time to progression or death*)

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*)

TTF – vrijeme do prestanka učinka liječenja (engl. *Time to Treatment Failure*)

stope OS – stope preživljenja u trenutku analize (engl. *Overall Survival rates*)

Terapija održavanja

Prethodno neliječeni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju faze III 1193 bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim folikularnim limfomom primalo je početnu terapiju R-CHOP-om ($n = 881$), R-CVP-om ($n = 268$) ili R-FCM-om ($n = 44$) prema odabiru ispitivača. Na početno liječenje odgovorilo je ukupno 1078 bolesnika, od kojih je njih 1018 randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera ($n = 505$) ili u opservacijsku skupinu ($n = 513$). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu osnovnih karakteristika i stanja bolesti. Terapija održavanja lijekom MabThera sastojala se od jedne infuzije lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m^2 tjelesne površine svaka 2 mjeseca do progresije bolesti ili najdulje dvije godine.

Unaprijed utvrđena primarna analiza provedena je nakon medijana promatranja od 25 mjeseci od randomizacije. Terapija održavanja lijekom MabThera u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom dovela je do klinički i statistički značajnog poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, tj. preživljenju bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača, u usporedbi s opservacijskom skupinom (Tablica 9).

U primarnoj je analizi uočena i značajna korist od terapije održavanja lijekom MabThera u pogledu sekundarnih mjera ishoda: preživljenja bez pojave događaja (EFS), vremena do sljedećeg liječenja limfoma (engl. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNLT), vremena do sljedeće kemoterapije (engl. *time to next chemotherapy*, TNCT) te stope ukupnog odgovora (ORR) (Tablica 9).

Podaci prikupljeni tijekom produljenog praćenja bolesnika u ispitivanju (medijan praćenja 9 godina) potvrdili su dugoročnu korist terapije održavanja lijekom MabThera s obzirom na PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tablica 9).

Tablica 9 Pregled rezultata djelotvornosti terapije održavanja lijekom MabThera u odnosu na opservacijsku skupinu u primarnoj analizi prema planu ispitivanja i nakon medijana od 9 godina praćenja (završna analiza)

	Primarna analiza (medijan praćenja: 25 mjeseci)		Završna analiza (medijan praćenja: 9,0 godina)	
	Opservacijska skupina N=513	MabThera N=505	Opservacijska skupina N=513	MabThera N=505
Primarna djelotvornost				
Preživljenje bez progresije bolesti (medijan)	ND	ND	4,06 godina	10,49 godina
log-rang p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
smanjenje rizika	50%		39%	
Sekundarna djelotvornost				
Ukupno preživljenje (medijan)	ND	ND	ND	ND
log-rang p-vrijednost	0,7246		0,7948	
omjer hazarda (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
smanjenje rizika	11%		-6%	
Preživljenje bez pojave događaja (medijan)	38 mjeseci	ND	4,04 godine	9,25 godina
log-rang p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
smanjenje rizika	46%		36%	
TNLT (medijan)	ND	ND	6,11 godina	ND
log-rang p-vrijednost	0,0003		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
smanjenje rizika	39%		34%	
TNCT (medijan)	ND	ND	9,32 godine	ND
log-rang p-vrijednost	0,0011		0,0004	
omjer hazarda (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
smanjenje rizika	40%		39%	
Stopa ukupnog odgovora*	55%	74%	61%	79%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer izgleda (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Stopa potpunog odgovora (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer izgleda (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na kraju održavanja/opservacije; rezultati završne analize temelje se na medijanu praćenja od 73 mjeseca.

ND: nije dosegnuto u trenutku prekida kliničkog promatranja; TNCT: vrijeme do sljedeće kemoterapije; TNLT: vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma.

Terapija održavanja lijekom MabThera donijela je dosljednu korist u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama: s obzirom na spol (muški, ženski), dob (< 60 godina, ≥ 60 godina), FLIPI indeks (≤ 1, 2 ili ≥ 3) i početnu terapiju (R-CHOP, R-CVP ili R-FCM) te bez obzira na kvalitetu odgovora na početnu terapiju (CR/CRu ili PR). Eksploracijske analize koristi od terapije održavanja pokazale su manje izražen učinak u starijih bolesnika (> 70 godina), no uzorci su bili mali.

Folikularni limfom u relapsu/refraktorni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III, 465 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom randomizirano je u prvom koraku u skupinu koja je primala početno liječenje CHOP-om (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon; n = 231) odnosno u skupinu koja je primala lijek MabThera u kombinaciji s CHOP-om (R-CHOP, n = 234). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Ukupno je 334 bolesnika u kojih je nakon indukcijske terapije došlo do potpune ili djelomične remisije u drugom koraku randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera (n = 167) ili u opservacijsku skupinu (n = 167). Terapija održavanja lijekom MabThera sastojala se od primjene jedne infuzije lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka tri mjeseca do progresije bolesti ili najdulje dvije godine.

Konačna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve bolesnike randomizirane u oba dijela ispitivanja. Nakon medijana vremena promatranja od 31 mjeseca za bolesnike randomizirane u indukcijsku fazu, R-CHOP je u usporedbi s CHOP-om znatno poboljšao ishod bolesti u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10 Indukcijska faza: pregled rezultata djelotvornosti CHOP-a i R-CHOP-a (medijan vremena promatranja je 31 mjesec)

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

¹⁾ Procjene su izračunate prema omjerima hazarda

²⁾ Zadnji tumorski odgovor koji je procijenio ispitivač. "Primarni" statistički test za "odgovor" bio je trend test: CR u odnosu na PR u odnosu na izostanak odgovora (p < 0,0001)

Skraćenice: ND: nije dostupno, ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje, CR: potpun odgovor, PR: djelomičan odgovor

Za bolesnike randomizirane u fazu održavanja u ovom ispitivanju medijan vremena promatranja bio je 28 mjeseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja lijekom MabThera dovela je do klinički relevantnih i statistički značajnih poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, što je bio PFS (vrijeme od randomizacije na terapiju održavanja do relapsa, progresije bolesti ili smrti), u usporedbi s opservacijskom skupinom (p < 0,0001, log-rang test). Medijan PFS-a iznosio je 42,2 mjeseca u skupini koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera u usporedbi s 14,3 mjeseca u opservacijskoj skupini. Coxova regresijska analiza pokazala je da terapija održavanja lijekom MabThera smanjuje rizik od progresije bolesti i smrti za 61% u usporedbi s opservacijskom skupinom (95% CI 45%-72%). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, stope bez progresije bolesti nakon 12 mjeseci iznosile su 78% u skupini koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera u usporedbi s 57% u opservacijskoj skupini. Analiza ukupnog preživljenja potvrdila je značajnu korist terapije održavanja lijekom MabThera u odnosu na opservacijsku skupinu (p = 0,0039, log-rang test). Terapija održavanja lijekom MabThera smanjila je rizik od smrti za 56% (95% CI 22%-75%).

Tablica 11 Faza održavanja: pregled rezultata djelotvornosti lijeka MabThera u odnosu na opservacijsku skupinu (medijan vremena promatranja je 28 mjeseci)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	Opservacijska skupina (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0039	56%
Vrijeme do novog liječenja limfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Preživljenje bez bolesti ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analiza podskupina 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	ND	ND	0,0348	55%
R-CHOP	ND	ND	0,0482	56%

ND: nije dostignuto; ^a: primjenjivo samo u bolesnika koji su postigli CR

Korist od terapije održavanja lijekom MabThera potvrđena je u svim analiziranim podskupinama neovisno o uvodnom režimu liječenja (CHOP ili R-CHOP) i kvaliteti odgovora na uvodno liječenje (CR ili PR) (Tablica 11). Terapija održavanja lijekom MabThera značajno je produljila medijan PFS-a u bolesnika koji su odgovorili na uvodnu terapiju CHOP-om (medijan PFS-a 37,5 mjeseci u odnosu na 11,6 mjeseci, $p < 0,0001$) kao i u onih koji su odgovorili na indukciju R-CHOP-om (medijan PFS-a 51,9 mjeseci u odnosu na 22,1 mjesec, $p = 0,0071$). Iako su podskupine bile male, terapija održavanja lijekom MabThera donijela je značajnu korist u smislu ukupnog preživljenja kako bolesnicima koji su odgovorili na CHOP tako i onima koji su odgovorili na R-CHOP. Ipak, za potvrdu tog opažanja potrebno je dulje praćenje.

Difuzni B-velikostanični ne-Hodgkinov limfom u odraslih bolesnika

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

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

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

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljenja bez progresije bolesti, preživljenja bez bolesti, trajanja odgovora) potvrdila je pozitivan učinak liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om. Ukupna stopa odgovora nakon osmog ciklusa iznosila je 76,2% u skupini liječenoj R-CHOP-om, a 62,4% u skupini liječenoj CHOP-om ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46%, a rizik od relapsa za 51%.

U svim podskupinama bolesnika (s obzirom na spol, dob, dobno prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Index*, IPI), Ann Arbor stadij, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), koncentraciju $\beta 2$ -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekstrapodalna sjela, zahvaćenost koštane srži) omjer hazarda za preživljenje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljenje manji od 0,95. Liječenje R-CHOP-om dovelo je do poboljšanja ishoda i za visokorizične i za niskorizične bolesnike prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

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

Kronična limfocitna leukemija

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 817 prethodno neliječenih bolesnika i 552 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om randomizirano da primaju FC kemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², prva tri dana) svaka 4 tjedna kroz 6 ciklusa, ili lijek MabThera u kombinaciji s FC kemoterapijom (R-FC). MabThera se primjenjivala u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije kemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/refraktornog KLL-a ako su prethodno liječeni monoklonskim antitijelima, ili ako nisu odgovorili (nisu postigli djelomičnu remisiju tijekom najmanje šest mjeseci) na fludarabin ili bilo koji nukleozidni analog. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je ukupno 810 bolesnika (403 R-FC, 407 FC) u ispitivanju prve linije liječenja (Tablica 12a i Tablica 12b) i 552 bolesnika (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (Tablica 13).

U ispitivanju u prvoj liniji liječenja, nakon medijana promatranja od 48,1 mjeseca, medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 55 mjeseci u R-FC skupini i 33 mjeseca u FC skupini ($p < 0,0001$, log-rang test). Analiza ukupnog preživljenja pokazala je značajnu korist R-FC terapije u odnosu na primjenu samo FC kemoterapije ($p = 0,0319$, log-rang test) (Tablica 12a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podskupina bolesnika analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tablica 12b).

Tablica 12a **Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije**
Pregled rezultata djelotvornosti za lijek MabThera + FC u odnosu na samo
FC (medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0319	27%
Preživljenje bez događaja	31,3	51,8	<0,0001	44%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.p.
CR stope	16,9%	36,0%	<0,0001	n.p.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Vrijeme do novog liječenja	47,2	69,7	<0,0001	42%

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

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

**: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Tablica 12b **Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije**
Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema Binetovom
stadiju (ITT populacija) – medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec

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

CI: interval pouzdanosti

U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog KLL-a medijan preživljenja bez progresije bolesti (primarna mjera ishoda) bio je 30,6 mjeseci u skupini R-FC i 20,6 mjeseci u skupini FC ($p = 0,0002$, log-rang test). Korist u smislu PFS-a bila je uočena u gotovo svim podskupinama bolesnika analiziranim prema početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u R-FC skupini u usporedbi s FC skupinom.

Tablica 13 Liječenje relapsirajuće/refraktorne kronične limfocitne leukemije – pregled rezultata djelotvornosti za lijek MabThera + FC u odnosu na samo FC (medijan vremena promatranja je 25,3 mjeseca)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Ukupno preživljenje	51,9	ND	0,2874	17%
Preživljenje bez događaja	19,3	28,7	0,0002	36%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.p.
CR stope	13,0%	24,3%	0,0007	n.p.
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31%
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Vrijeme do novog liječenja KLL-a	34,2	ND	0,0024	35%

Stopa odgovora i CR stope analizirani su pomoću hi-kvadrat testa.

*: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR, nPR ili PR; ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo

**:: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Rezultati iz ostalih ispitivanja u kojima se primjenjivala MabThera u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima (uključujući CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin i kladribin) u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i/ili bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om također su pokazali visoke stope ukupnog odgovora i korist liječenja u smislu PFS stope, iako s nešto višom toksičnošću (posebno mijelotoksičnošću). Ova ispitivanja podupiru primjenu lijeka MabThera s bilo kojom kemoterapijom.

Podaci o približno 180 bolesnika prethodno liječenih lijekom MabThera pokazali su kliničku korist liječenja (uključujući CR) i podupiru ponovno liječenje lijekom MabThera.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje kemoterapije LMB (*Lymphome Malin B*) (kortikosteroidi, vinkristin, ciklofosamid, visokodozni metotreksat, citarabin, doksorubicin, etopozid i trojna intratekalna terapija [metotreksat/citarabin/kortikosteroid]) primijenjene samostalno ili u kombinaciji s lijekom MabThera u pedijatrijskih bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim CD20 pozitivnim DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om. Uznapredovala bolest definira se kao bolest stadija III praćena povišenim vrijednostima LDH (LDH > 2 puta iznad gornje granice normale za odrasle osobe prema kriterijima ustanove), bilo koja bolest stadija IV ili B-AL. Bolesnici su bili randomizirani za primanje kemoterapije LMB ili šest i.v. infuzija lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine u kombinaciji s kemoterapijom LMB (po dvije tijekom svakoga od dvaju ciklusa uvodne terapije i po jednu tijekom svakoga od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije protokolom LMB). Ukupno je u analize djelotvornosti bilo uključeno 328 randomiziranih bolesnika, među kojima je jedan bolesnik mlađi od 3 godine primao lijek MabThera u kombinaciji s kemoterapijom LMB.

Obje liječene skupine – LMB (kemoterapija LMB) i R-LMB (kemoterapija LMB u kombinaciji s lijekom MabThera) – bile su dobro ujednačene s obzirom na početne značajke. Medijan dobi bolesnika iznosio je 7 godina u skupini koja je primala LMB i 8 godina u onoj koja je primala R-LMB. Približno polovica bolesnika pripadala je skupini B (50,6% onih iz skupine koja je primala LMB i 49,4% bolesnika iz skupine koja je primala R-LMB), 39,6% bolesnika iz obje skupine pripadalo je skupini C1, a 9,8% onih koji su primali LMB i 11,0% onih koji su primali R-LMB pripadalo je skupini C3. Prema Murphyjevoj klasifikaciji za određivanje stadija bolesti, većina bolesnika imala je

ili BL stadija III (45,7% u skupini koja je primala LMB i 43,4% onih u skupini koja je primala R-LMB) ili B-AL koji nije zahvaćao SZS (21,3% u skupini koja je primala LMB i 24,4% onih u skupini koja je primala R-LMB). U manje od polovice bolesnika (45,1% u obje skupine) bolest je zahvaćala koštanu srž, a kod većine bolesnika (72,6% u skupini koja je primala LMB i 73,2% onih u skupini koja je primala R-LMB) nije zahvaćala SZS. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je EFS, pri čemu se događaj definirao kao progresija bolesti, relaps, druga zloćudna bolest, smrt zbog bilo kojeg uzroka ili izostanak odgovora utvrđen pronalaženjem rezidualnih vijabilnih stanica nakon drugog ciklusa protokola CYVE, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i potpuna remisija.

U trenutku provođenja unaprijed specificirane interim analize nakon medijana praćenja od približno godinu dana opaženo je klinički značajno poboljšanje EFS-a kao primarne mjere ishoda, čija je procijenjena 1-godišnja stopa iznosila 94,2% (95% CI: 88,5% - 97,2%) u skupini koja je primala R-LMB naspram 81,5% (95% CI: 73,0% - 87,8%) u onoj koja je primala LMB, uz prilagođeni Coxov omjer hazarda od 0,33 (95% CI: 0,14 - 0,79). Nakon preporuke neovisnog povjerenstva za praćenje podataka utemeljene na tom rezultatu, randomizacija je obustavljena i bolesnicima koji su primali LMB dopušteno je da prijeđu u drugu skupinu kako bi primali lijek MabThera.

Primarne analize podataka o djelotvornosti provedene su u 328 randomiziranih bolesnika nakon medijana praćenja od 3,1 godine. Rezultati su opisani u Tablici 14.

Tablica 14 Pregled rezultata primarne analize podataka o djelotvornosti (ITT populacija)

Analizirani parametar	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 događaja	10 događaja
	Jednostrana p-vrijednost prema log-rang testu: 0,0006	
	Prilagođeni Coxov HR: 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3-godišnje stope EFS-a	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 smrtnih slučajeva	8 smrtnih slučajeva
	Jednostrana p-vrijednost prema log-rang testu: 0.0061	
	Prilagođeni Coxov HR: 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3-godišnje stope OS-a	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
Stopa potpune remisije	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Primarna analiza podataka o djelotvornosti pokazala je koristan učinak na EFS kod dodavanja lijeka MabThera kemoterapijskom protokolu LMB u odnosu na primjenu samo kemoterapije LMB, uz HR za EFS od 0,32 (90% CI: 0,17 - 0,58), utvrđen Coxovom regresijskom analizom prilagođenom za nacionalnu pripadnost, histološke značajke i liječenu skupinu. Iako između dviju liječenih skupina nisu opažene velike razlike u broju bolesnika koji su postigli potpunu remisiju, koristan učinak dodavanja lijeka MabThera kemoterapiji LMB primijećen je i za sekundarnu mjeru ishoda – OS, uz HR za OS od 0,36 (95% CI: 0,16 - 0,81).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MabThera u svim podskupinama pedijatrijske populacije s folikularnim limfomom i KLL-om te u pedijatrijskoj populaciji djece mlađe od 6 mjeseci s CD20 pozitivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju reumatoidnog artritisa

Djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u ublažavanju simptoma i znakova reumatoidnog artritisa u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na liječenje TNF-inhibitorima dokazane su u pivotalnom, randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju (Ispitivanje 1).

Ispitivanje 1 obuhvatilo je 517 bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedno ili više liječenja TNF-inhibitorima ili ih nisu podnosili. Uključeni bolesnici su bolovali od aktivnog reumatoidnog artritisa, dijagnosticiranog prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Lijek MabThera su primali u obliku dvije zasebne intravenske infuzije u razmaku od 15 dana. Bolesnici su intravenskom infuzijom primili 2 x 1000 mg lijeka MabThera ili placebo u kombinaciji s metotreksatom. Svi su bolesnici istodobno peroralno primali prednizon u dozi od 60 mg od 2. do 7. dana te u dozi od 30 mg od 8. do 14. dana nakon prve infuzije. Primarna mjera ishoda bila je ustanoviti udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 do 24. tjedna. Bolesnici su praćeni dulje od 24 tjedna radi utvrđivanja dugoročnih mjera ishoda, uključivo i radiološku procjenu u 56. i 104. tjednu. Tijekom tog razdoblja 81% bolesnika iz skupine koja je prvotno primala placebo je, prema protokolu za otvoreno produljenje ispitivanja, od 24. do 56. tjedna primalo lijek MabThera.

U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u bolesnika s ranim artritismom (bolesnika koji prethodno nisu liječeni metotreksatom i bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na metotreksat, no još nisu liječeni inhibitorima TNF-alfa) postignute su primarne mjere ishoda. MabThera nije indicirana za te bolesnike jer nema dovoljno podataka o sigurnosti dugotrajnog liječenja lijekom MabThera, osobito u pogledu rizika od razvoja zloćudnih bolesti i PML-a.

Ishodi ispitivanja aktivnosti bolesti

MabThera je u kombinaciji s metotreksatom znatno povećala udio bolesnika koji su postigli najmanje 20%-tno poboljšanje ACR rezultata u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 15). U svim je razvojnim ispitivanjima korist liječenja za bolesnike bila slična, neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj površini, rasi, broju prethodnih liječenja i stanju bolesti.

Klinički i statistički značajno poboljšanje primijećeno je i u svim pojedinačnim komponentama ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, opća ocjena bolesnika i liječnika, rezultat indeksa nesposobnosti (Upitnik za procjenu zdravlja, engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ), procjena boli i vrijednosti C-reaktivnog proteina (mg/dl).

Tablica 15 Klinički odgovor u trenutku primarne mjere ishoda ispitivanja 1 (ITT populacija)

	Ishod†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Ispitivanje 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR odgovor (dobar/umjeren)	44 (22%)	193 (65%)***
	Srednja vrijednost promjene rezultata aktivnosti bolesti (DAS)	-0,34	-1,83***

† Ishod nakon 24 tjedna

Značajna razlika u odnosu na placebo + metotreksat u trenutku primarne mjere ishoda: ***p ≤ 0,0001

U bolesnika liječenih lijekom MabThera u kombinaciji s metotreksatom došlo je do značajno većeg smanjenja aktivnosti bolesti (DAS28, od engl. *Disease Activity Score*) nego u bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 15). Slično tomu, dobar do umjeren EULAR (engl. *European League Against Rheumatism*) odgovor postiglo je znatno više bolesnika liječenih lijekom MabThera i metotreksatom nego onih koji su liječeni samo metotreksatom (Tablica 15).

Radiološki odgovor

Strukturno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki i iskazano kao promjena u prilagođenom ukupnom rezultatu na Sharpovoj ljestvici (engl. *Modified Total Sharp Score*, mTSS) i njegovim sastavnicama, stupnju erozije i stupnju suženja zglobnog prostora.

U Ispitivanju 1, provedenom u bolesnika koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na jednu ili više terapija TNF-inhibitorima ili ih nisu dobro podnosili, bolest je, sudeći prema radiološkim znakovima, nakon 56 tjedana napredovala znatno manje u bolesnika liječenih lijekom MabThera u kombinaciji s metotreksatom nego u bolesnika koji su prvotno primali samo metotreksat. Od bolesnika koji su prvotno primali samo metotreksat, njih je 81% primilo lijek MabThera ili kao „spasonosnu“ terapiju između 16. i 24. tjedna ili tijekom produljenja ispitivanja, prije 56. tjedna. Također, tijekom tih 56 tjedana erozija nije napredovala u većem udjelu bolesnika koji su od početka liječeni lijekom MabThera i metotreksatom (Tablica 16).

Tablica 16 Radiološki ishodi nakon 1 godine (prilagođena ITT populacija)

	Placebo + metotreksat	MabThera + metotreksat 2 x 1000 mg
Ispitivanje 1	(n = 184)	(n = 273)
Srednja vrijednost promjene od početnih vrijednosti:		
Prilagođen ukupan rezultat na Sharpovoj ljestvici	2,30	1,01*
Stupanj erozije	1,32	0,60*
Stupanj suženja zglobnog prostora	0,98	0,41**
Udio bolesnika bez radiografskih promjena	46%	53%, NZ
Udio bolesnika bez erozivnih promjena	52%	60%, NZ

150 bolesnika prvotno nasumično raspodijeljenih u skupinu koja je primala placebo + metotreksat u Ispitivanju 1 primilo je barem jedan ciklus terapije rituksimab + metotreksat do kraja jedne godine ispitivanja

* p < 0,05; ** p < 0,001. Skraćenica: NZ, nije značajno

Promatralo se i dugoročno usporavanje napredovanja oštećenja zglobova. Radiološka analiza nakon dvije godine u Ispitivanju 1 pokazala je znatno smanjenje napredovanja strukturnog oštećenja zglobova u bolesnika koji su primali lijek MabThera u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo metotreksat, kao i znatno veći udio bolesnika u kojih oštećenje zglobova uopće nije napredovalo tijekom te dvije godine.

Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života

U bolesnika liječenih lijekom MabThera uočeno je značajno smanjenje indeksa nesposobnosti (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI) i umora (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-Fatigue) u odnosu na bolesnike liječene samo metotreksatom. Udio bolesnika liječenih lijekom MabThera koji su pokazivali minimalnu klinički značajnu razliku (engl. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) u HAQ-DI (definirano kao smanjenje pojedinačnog ukupnog rezultata za > 0,22) bio je veći nego udio takvih bolesnika koji su primali samo metotreksat (Tablica 17).

Značajno poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje također je potvrđeno značajnim poboljšanjem rezultata fizičkog zdravlja (engl. *Physical Health Score*, PHS) i mentalnog zdravlja (engl. *Mental Health Score*, MHS) dobivenih upitnikom SF-36. Nadalje, značajno je veći udio bolesnika postigao MCID za ove rezultate (Tablica 17).

Tablica 17 Ishodi vezani uz fizičku funkciju i kvalitetu života u 24. tjednu u Ispitivanju 1

Ishod†	Placebo + metotreksat	MabThera + metotreksat (2 x 1000 mg)
	n = 201	n = 298
Srednja vrijednost promjene HAQ-DI	0,1	-0,4***
% bolesnika s HAQ-DI MCID	20%	51%
Srednja vrijednost promjene FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Srednja vrijednost promjene SF-36 PHS	0,9	5,8***
% bolesnika sa SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Srednja vrijednost promjene SF-36 MHS	1,3	4,7**
% bolesnika sa SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Ishod nakon 24 tjedna

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

Djelotvornost u bolesnika seropozitivnih na autoantitijela (RF i/ili anti-CCP)

Bolesnici seropozitivni na reumatoidni faktor (RF) i/ili antitijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) koji su liječeni lijekom MabThera i metotreksatom na liječenje su odgovorili bolje nego bolesnici koji su bili negativni na oba antitijela.

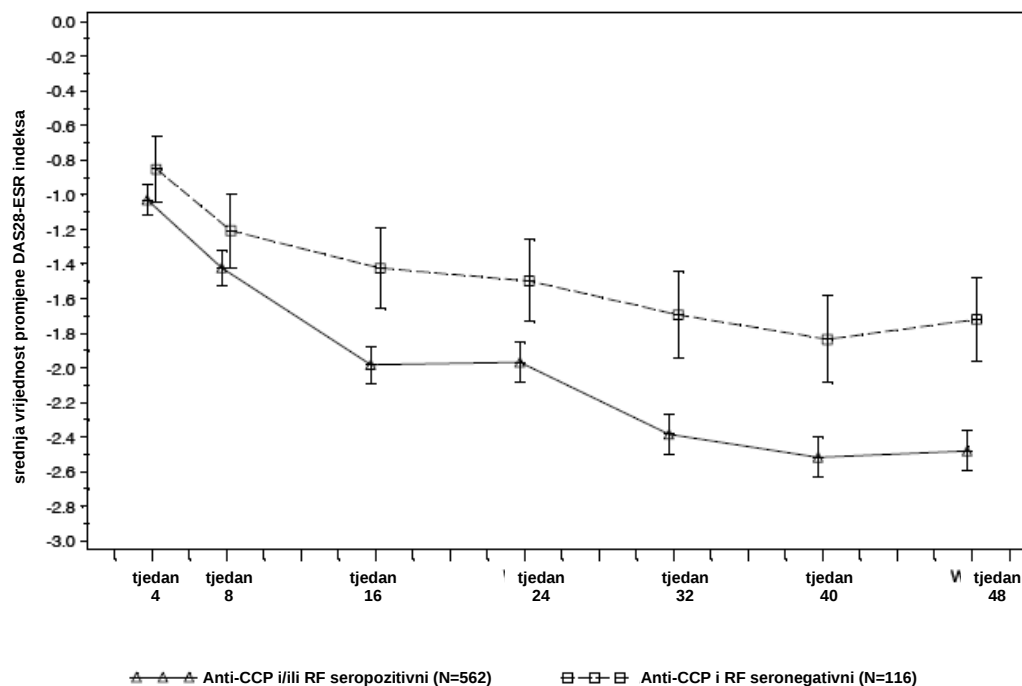
Ishodi djelotvornosti u bolesnika liječenih lijekom MabThera analizirani su na temelju statusa autoantitijela prije početka liječenja. Bolesnici koji su bili seropozitivni na RF i/ili anti-CCP na početku liječenja u 24. su tjednu imali značajno veću vjerojatnost da će postići odgovor ACR20 i ACR50 u usporedbi sa seronegativnim bolesnicima ($p = 0,0312$ i $p = 0,0096$) (Tablica 18). Ti su nalazi ponovljeni u 48. tjednu, kada je seropozitivnost na autoantitijela također uzrokovala značajno veću vjerojatnost postizanja odgovora ACR70. Seropozitivni bolesnici imali su 2-3 puta veću vjerojatnost postizanja ACR odgovora u 48. tjednu nego seronegativni bolesnici. Seropozitivni bolesnici također su pokazali značajno veće smanjenje indeksa DAS28-ESR (engl. *Eritrocite Sedimentation Rate*) u usporedbi sa seronegativnim bolesnicima (Slika 1).

Tablica 18 Sažetak djelotvornosti prema početnom statusu autoantitijela

	24. tjedan		48. tjedan	
	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 vrijednost promjene DAS28-ESR indeksa	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Razine značajnosti definirane su kao * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$

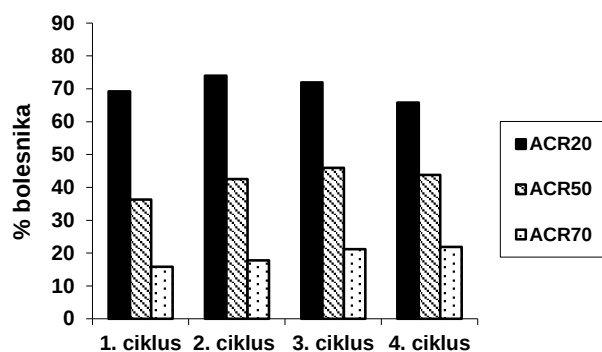
Slika 1 Promjena DAS28-ESR indeksa od početne vrijednosti, prema početnom statusu autoantitijela



Dugoročna djelotvornost višekratnih ciklusa terapije

Liječenje lijekom MabThera u kombinaciji s metotreksatom u više ciklusa dovelo je do trajnih poboljšanja kliničkih znakova i simptoma reumatoidnog artritisa, što je vidljivo prema ACR, DAS28-ESR i EULAR odgovorima u svim populacijama bolesnika koje su obuhvaćene ispitivanjem (Slika 2). Promatrano je trajno poboljšanje fizičke funkcije, na što upućuju HAQ-DI indeks i udio bolesnika koji su postigli MCID za HAQ-DI.

Slika 2 ACR odgovori u 4 ciklusa liječenja 24 tjedna nakon svakog ciklusa (intraindividualno, unutar posjeta) u bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na TNF-inhibitore (n = 146)



Klinički laboratorijski nalazi

U kliničkim ispitivanjima je nakon terapije lijekom MabThera ukupno 392/3095 (12,7%) oboljelih od reumatoidnog artritisa bilo pozitivno na antitijela na lijek. Pojava antitijela na lijek u većine bolesnika nije bila povezana s kliničkim pogoršanjem ni povećanim rizikom od reakcija na daljnje infuzije.

Prisutnost antitijela na lijek može biti povezana s pojačanim reakcijama na infuziju ili alergijskim reakcijama nakon druge infuzije u daljnjim ciklusima liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MabThera u svim podskupinama pedijatrijske populacije s autoimunim artritisom. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju granulomatoze s poliangitisom (GPA) i mikroskopskog poliangitisa (MPA)

Terapija za poticanje remisije u odraslih

U 1. ispitivanju kod GPA/MPA ukupno je 197 bolesnika u dobi od 15 ili više godina s teškim aktivnim GPA-om (75%) i MPA-om (24%) sudjelovalo i bilo liječeno u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju neinferiornosti.

Bolesnici su u omjeru 1:1 randomizirani da primaju ili peroralni ciklofosfamid (2 mg/kg na dan) svakodnevno tijekom 3-6 mjeseci ili lijek Mabthera (375 mg/m²) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna. Svi bolesnici u skupini liječenoj ciklofosfamidom primali su terapiju održavanja azatioprinom tijekom razdoblja praćenja. Bolesnici u obje skupine su tijekom 1 do 3 dana primali pulsnu intravensku (i.v.) terapiju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg na dan (ili drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi), a zatim peroralni prednizon (1 mg/kg na dan, ali ne više od 80 mg na dan). Postupno smanjivanje doze prednizona moralo se dovršiti do isteka 6 mjeseci od prve primjene ispitivanog lijeka.

Primarna mjera ishoda bilo je postizanje potpune remisije nakon 6 mjeseci, definirano kao BVAS/WG indeks 0 (Birmingham Vasculitis Activity Score za Wegenerovu granulomatozu) i bez primjene glukokortikoida. Prethodno postavljena granica neinferiornosti za razliku između terapija bila je 20%. Ispitivanje je pokazalo neinferiornost lijeka MabThera u odnosu na ciklofosfamid u postizanju potpune remisije nakon 6 mjeseci (Tablica 19).

Djelotvornost je opažena i u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i u bolesnika s relapsirajućom bolešću (Tablica 20).

Tablica 19 Postotak odraslih bolesnika koji su postigli potpunu remisiju nakon 6 mjeseci (populacija predviđena za liječenje*)

	MabThera (n = 99)	Ciklofosfamid (n = 98)	Razlika između terapija (MabThera- ciklofosfamid)
Stopa	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (-3,2%; 24,3%) ^a
– CI = interval pouzdanosti – * pretpostavka najgoreg slučaja ^a Neinferiornost je dokazana jer je donja granica (- 3,2%) veća od prethodno postavljene granice neinferiornosti (- 20%). ^b Razina pouzdanosti od 95,1% odražava dodatni alfa od 0,001 koji uzima u obzir privremenu analizu djelotvornosti.			

Tablica 20 Potpuna remisija nakon 6 mjeseci prema statusu bolesti

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

Za bolesnike za koje nedostaju podaci primjenjuje se pretpostavka najgoreg slučaja

Potpuna remisija nakon 12 i 18 mjeseci

U skupini liječenoj lijekom MabThera 48% bolesnika postiglo je potpunu remisiju nakon 12 mjeseci, a 39% bolesnika postiglo je potpunu remisiju nakon 18 mjeseci. Od bolesnika liječenih ciklofosfamidom (te zatim azatioprinom radi održavanja potpune remisije) njih je 39% postiglo potpunu remisiju nakon 12 mjeseci, a 33% bolesnika postiglo je potpunu remisiju nakon 18 mjeseci. Od 12. do 18. mjeseca zabilježeno je 8 relapsa u skupini koja je primala lijek MabThera u usporedbi s četiri u skupini liječenoj ciklofosfamidom.

Laboratorijski nalazi

Ukupno je 23/99 (23%) bolesnika liječenih lijekom MabThera u ispitivanju primjene lijeka za poticanje remisije do 18. mjeseca bilo pozitivno na antitijela na lijek. Nijedan od 99 bolesnika liječenih lijekom MabThera nije bio pozitivan na antitijela na lijek pri probiru. Nije opažen primjetan trend ni negativan utjecaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ili djelotvornost u ispitivanju primjene lijeka za poticanje remisije.

Terapija za održavanje remisije u odraslih

Ukupno 117 bolesnika (88 bolesnika s GPA-om, 24 s MPA-om i 5 s ANCA vaskulitisom ograničenim na bubrege) kod kojih je bolest bila u remisiji bilo je randomizirano za primanje azatioprina (59 bolesnika) ili lijeka MabThera (58 bolesnika) u prospektivnom, multicentričnom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju. Uključeni su bolesnici bili u dobi od 21 do 75 godina i imali su novodijagnosticiranu ili relapsirajuću bolest koja je bila u potpunoj remisiji nakon liječenja glukokortikoidima u kombinaciji s pulsnom terapijom ciklofosfamidom. Većina je bolesnika bila ANCA-pozitivna pri dijagnozi ili tijekom bolesti te je imala histološki potvrđen nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih žila i klinički fenotip GPA ili MPA, ANCA vaskulitis ograničen na bubrege ili oboje.

Terapija za poticanje remisije uključivala je i.v. prednizon, koji se primjenjivao prema odluci ispitivača i kojem je u nekih bolesnika prethodila pulsna terapija metilprednizolonom, te pulsnu terapiju ciklofosfamidom do postizanja remisije nakon 4 - 6 mjeseci. Nakon postizanja remisije, a unutar najviše mjesec dana od primjene posljednje pulsne doze ciklofosfamida, bolesnici su bili randomizirani za primanje lijeka MabThera (dvije i.v. infuzije od 500 mg u razmaku od dva tjedna [1. dana i 15. dana], a zatim 500 mg i.v. svakih 6 mjeseci tijekom 18 mjeseci) ili azatioprina (primijenjenog peroralno u dozi od 2 mg/kg na dan tijekom 12 mjeseci, zatim u dozi od 1,5 mg/kg na dan tijekom 6 mjeseci i na kraju u dozi od 1 mg/kg na dan tijekom 4 mjeseci [prekid liječenja nakon ta 22 mjeseci]). Doza prednizona postupno se smanjivala, a potom održavala na niskoj razini (približno 5 mg na dan) tijekom najmanje 18 mjeseci nakon randomizacije. Odluke o postupnom smanjenju doze prednizona i prekidu njegove primjene nakon 18 mjeseci donosio je ispitivač.

Svi su bolesnici bili praćeni do 28. mjeseca (10 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka MabThera odnosno 6 mjeseci nakon posljednje doze azatioprina). Svi bolesnici u kojih je broj CD4+ T-limfocita bio manji od 250/mm³ morali su primati profilaksu za pneumoniju koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*.

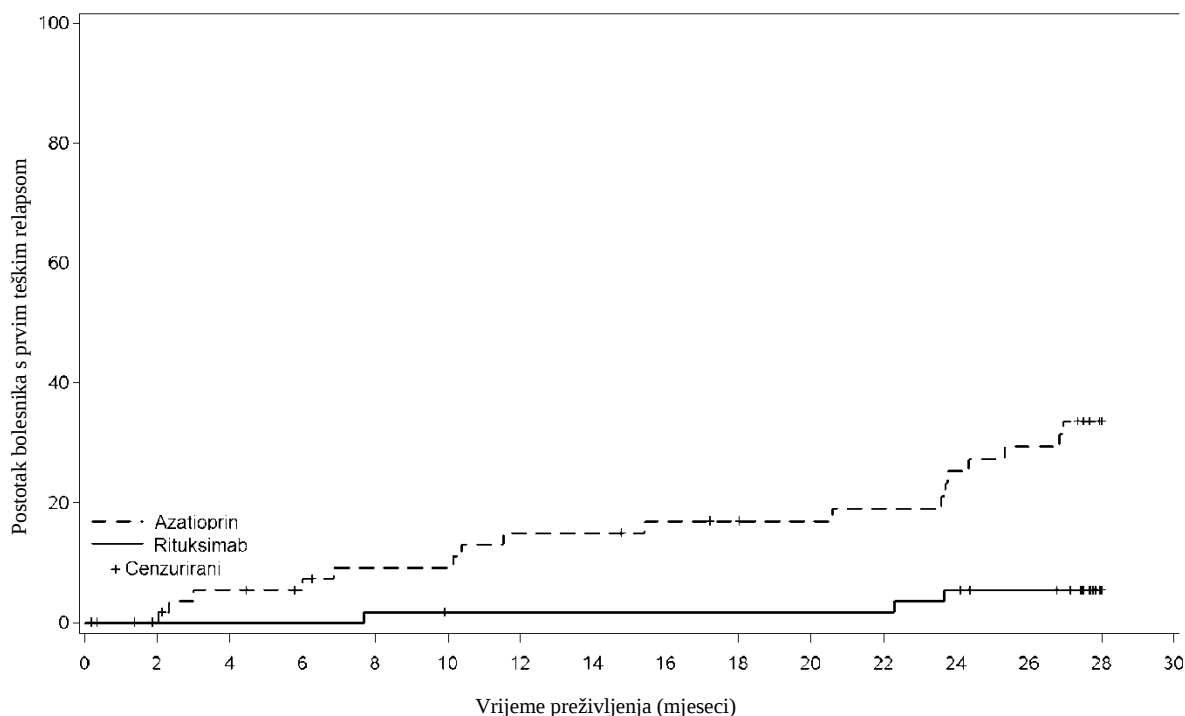
Primarna mjera ishoda bila je stopa teškog relapsa u 28. mjesecu.

Rezultati

U 28. mjesecu teški je relaps (definiran kao ponovni nastup kliničkih i/ili laboratorijskih znakova aktivnosti vaskulitisa [BVAS > 0] koji bi mogao dovesti do zatajenja ili oštećenja organa odnosno ugroziti život) nastupio u 3 bolesnika (5%) u skupini liječenoj lijekom MabThera i 17 bolesnika (29%) u skupini liječenoj azatioprinom ($p = 0,0007$). Blagi relapsi (koji nisu bili opasni po život niti su doveli do većeg oštećenja organa) zabilježeni su u 7 bolesnika u skupini liječenoj lijekom MabThera (12%) i 8 bolesnika u skupini liječenoj azatioprinom (14%).

Krivulje kumulativne stope incidencije pokazuju dulje vrijeme do prvog teškog relapsa u bolesnika liječenih lijekom MabThera. Taj je trend opažen već u 2. mjesecu i održao se do 28. mjeseca (Slika 3).

Slika 3 Kumulativna incidencija prvog teškog relapsa kroz vrijeme



Broj ispitanika s teškim relapsom																
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rituksimab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Broj ispitanika pod rizikom																
Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Napomena: Ako u bolesnika nije zabilježen nijedan događaj, bili su cenzurirani u 28. mjesecu.

Laboratorijski nalazi

U ukupno 6/34 (18%) bolesnika liječenih lijekom MabThera u sklopu kliničkog ispitivanja primjene lijeka za terapiju održavanja razvila su se antitijela na lijek. Nije opažen primjetan trend ni negativan utjecaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ili djelotvornost u kliničkom ispitivanju primjene lijeka za terapiju održavanja.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje WA25615 (PePRS) bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno, nekontrolirano ispitivanje koje je obuhvatilo 25 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina) s teškim aktivnim GPA-om ili MPA-om. Medijan dobi bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju iznosio je 14 godina (raspon: 6 - 17 godina), a većina je bolesnika (20/25 [80%]) bila ženskog spola. Na početku je ispitivanja ukupno 19 bolesnika (76%) imalo GPA, dok je njih 6 (24%) imalo MPA. Pri uključivanju u ispitivanje 18 bolesnika (72%) imalo je novodijagnosticiranu bolest (13 bolesnika s

GPA-om i 5 bolesnika s MPA-om), dok je 7 bolesnika imalo relapsirajuću bolest (6 bolesnika s GPA-om i 1 bolesnik s MPA-om).

Ispitivanje se sastojalo od početne 6-mjesečne faze poticanja remisije uz minimalno 18 mjeseci praćenja te je ukupno trajalo do 54 mjeseca (4,5 godina). Bolesnici su prije prve intravenske infuzije lijeka MabThera morali primiti minimalno 3 intravenske doze metilprednizolona (30 mg/kg na dan, ali ne više od 1 g na dan). Ako je to bilo klinički indicirano, mogle su se intravenski primijeniti i dodatne (najviše tri) dnevne doze metilprednizolona. Režim liječenja za poticanje remisije sastojao se od četiri intravenske infuzije lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine primijenjene jednom tjedno, 1., 8., 15. i 22. dana ispitivanja, u kombinaciji s prednizonom ili prednizonom u peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan (maksimalno 60 mg na dan), koja se do 6. mjeseca postupno smanjivala do minimalne doze od 0,2 mg/kg na dan (maksimalno 10 mg na dan). Nakon faze poticanja remisije bolesnici su u 6. mjesecu ili nakon njega mogli prema odluci ispitivača primiti dodatne infuzije lijeka MabThera radi održavanja remisije prema PVAS rezultatu i kontrole aktivnosti bolesti (uključujući progresiju ili razbuktavanje bolesti) ili radi postizanja prve remisije.

Svih 25 bolesnika primilo je sve četiri tjedne intravenske infuzije u sklopu 6-mjesečne faze poticanja remisije. Ukupno 24 od 25 bolesnika dovršilo je najmanje 18 mjeseci praćenja.

Ciljevi ovog ispitivanja bili su ocijeniti sigurnost, farmakokinetičke parametre i djelotvornost lijeka MabThera u pedijatrijskih bolesnika s GPA-om i MPA-om (u dobi od ≥ 2 do < 18 godina). Ciljevi povezani s djelotvornošću bili su eksploracijski i prvenstveno su se ocjenjivali na temelju indeksa aktivnosti vaskulitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Pediatric Vasculitis Activity Score*, PVAS) (Tablica 21).

Ukupna doza glukokortikoida (intravenska i peroralna) do 6. mjeseca:

Kod 24 od 25 bolesnika (96%) iz ispitivanja WA25615 peroralna doza glukokortikoida je u 6. mjesecu ili do njega smanjena na 0,2 mg/kg na dan (ili ≤ 10 mg na dan, što god je bilo niže) u sklopu postupnog smanjivanja peroralne doze steroida definiranog planom ispitivanja.

Opaženo je smanjenje medijana ukupne peroralno primijenjene doze glukokortikoida od 1. tjedna (medijan = doza ekvivalentna 45 mg prednizona [interkvartilni raspon: 35 - 60]) do 6. mjeseca (medijan = 7,5 mg [interkvartilni raspon: 4 - 10]), koje se potom održalo do 12. mjeseca (medijan = 5 mg [interkvartilni raspon: 2 - 10]) i 18. mjeseca (medijan = 5 mg [interkvartilni raspon: 1 - 5]).

Liječenje tijekom razdoblja praćenja

Tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja bolesnici su primili između 4 i 28 infuzija lijeka Mabthera (tijekom razdoblja do 4,5 godina [53,8 mjeseci]). Bolesnici su primali do četiri doze lijeka MabThera od 375 mg/m² približno svakih 6 mjeseci prema odluci ispitivača. Do fiksnog datuma završetka praćenja za sve bolesnike (engl. *common close out*) ukupno 17 od 25 (68%) bolesnika primilo je dodatnu terapiju rituksimabom u 6. mjesecu ili nakon njega, a 14 od tih 17 bolesnika primilo je dodatnu terapiju rituksimabom između 6. i 18. mjeseca.

Tablica 21 Ispitivanje WA25615 (PePRS) – Remisija prema PVAS rezultatu u 1., 2., 4., 6., 12. i 18. mjesecu

Posjet u sklopu ispitivanja	Broj bolesnika koji su postigli odgovor u smislu remisije prema PVAS rezultatu * (stopa odgovora [%]) n=25	95% CI ^a
1. mjesec	0	0,0%; 13,7%
2. mjesec	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
4. mjesec	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
6. mjesec	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
12. mjesec	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
18. mjesec	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
* PVAS rezultat 0 uz smanjenje doze glukokortikoida na 0,2 mg/kg na dan (ili 10 mg na dan, što god je niže) u trenutku provođenja ocjene. ^aRezultati za djelotvornost su eksploracijski i za te mjere ishoda nije provedeno formalno statističko ispitivanje. Do 6. mjeseca svi su bolesnici primali istu terapiju lijekom MabThera (4 infuzije u dozi od 375 mg/m²). Tijekom razdoblja praćenja (nakon 6. mjeseca) liječenje se primjenjivalo prema odluci ispitivača.		

Laboratorijski nalazi

Tijekom cjelokupnog razdoblja ispitivanja antitijela na lijek razvila su se u ukupno 4/25 bolesnika (16%). Ograničeni podaci pokazuju da nije opažen trend povezan s nuspojavama prijavljenima u bolesnika pozitivnih na antitijela na lijek.

Nije opažen primjetan trend ni negativan utjecaj prisutnosti antitijela na lijek na sigurnost ili djelotvornost u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih bolesnika s GPA-om i MPA-om.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MabThera u pedijatrijskoj populaciji u dobi od < 2 godine za indikacije teškog aktivnog GPA ili MPA. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost u liječenju običnog pemfigusa

1. ispitivanje kod PV-a (ML22196)

Djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u kombinaciji s kratkoročnom terapijom niskom dozom glukokortikoida (prednizona) ocjenjivale su se u novodijagnosticiranih bolesnika s umjerenim do teškim pemfigusom (74 bolesnika s običnim pemfigusom [PV] i 16 bolesnika koji su imali *pemphigus foliaceus* [PF]) u randomiziranom, otvorenom, kontroliranom, multicentričnom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 19 do 79 godina i nisu prethodno primali terapiju za pemfigus. U populaciji bolesnika s PV-om, 5 (13%) bolesnika liječenih lijekom MabThera i 3 (8%) bolesnika liječena standardnom dozom prednizona imala su umjereni oblik bolesti, dok su 33 (87%) bolesnika liječena lijekom MabThera i 33 (92%) bolesnika liječena standardnom dozom prednizona imala težak oblik bolesti prema Harmanovim kriterijima za ocjenu težine bolesti.

Bolesnici su bili stratificirani prema težini bolesti na početku ispitivanja (umjerena ili teška) te su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka MabThera i niske doze prednizona ili standardne doze prednizona. Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu lijekom MabThera primili su početnu intravensku infuziju lijeka MabThera u dozi od 1000 mg na 1. dan ispitivanja te su primali prednizon u peroralnoj dozi od 0,5 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 3 mjeseca ako su imali umjerenu bolest, odnosno u peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 6 mjeseci ako su imali tešku bolest. Drugu intravensku infuziju lijeka MabThera u dozi od 1000 mg primili su 15. dana ispitivanja. Infuzije lijeka MabThera u dozi od 500 mg za terapiju održavanja

primijenjene su u 12. i 18. mjesecu. Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu standardnom dozom prednizona primali su prednizon u početnoj peroralnoj dozi od 1 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 12 mjeseci ako su imali umjerenu bolest, odnosno u početnoj peroralnoj dozi od 1,5 mg/kg na dan, koja se postupno smanjivala tijekom 18 mjeseci ako su imali tešku bolest. Bolesnicima u skupini liječenoj lijekom MabThera koji su doživjeli relaps mogla se primijeniti dodatna infuzija lijeka MabThera u dozi od 1000 mg te ponovno uvesti prednizon ili povećati njegovu dozu. Infuzije za terapiju održavanja ili liječenje relapsa primjenjivale su se najranije 16 tjedana nakon prethodne infuzije.

Primarni cilj ispitivanja bila je potpuna remisija (potpuna epitelizacija i odsutnost novih i/ili otprije postojećih lezija) u 24. mjesecu bez primjene prednizona tijekom dva ili više mjeseci (potpuna remisija bez primjene kortikosteroida tijekom ≥ 2 mjeseca).

Rezultati 1. ispitivanja kod PV-a

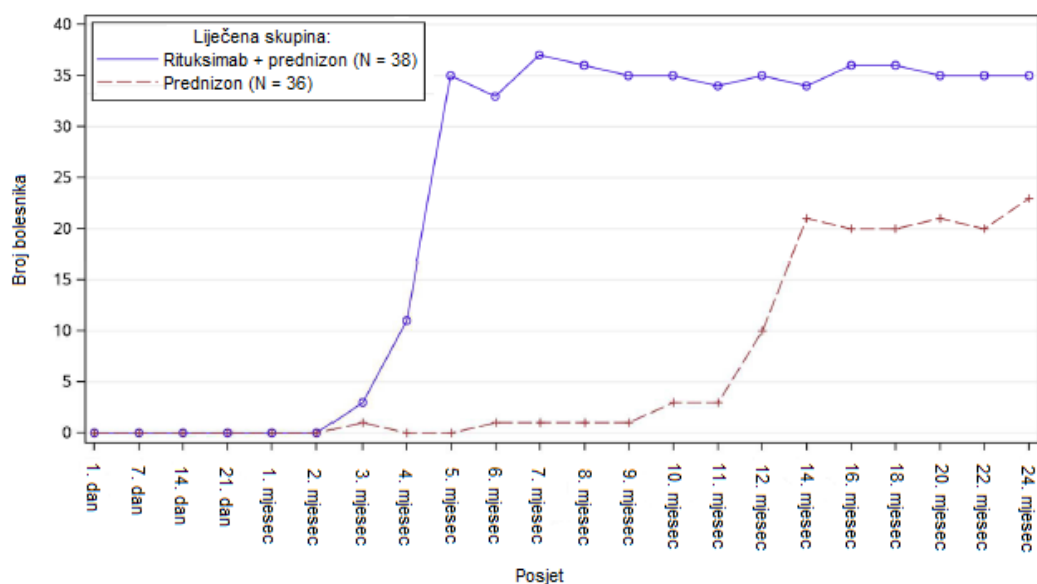
U 24. mjesecu ispitivanja kombinacija lijeka MabThera i niske doze prednizona ostvarila je statistički značajne rezultate u odnosu na standardnu dozu prednizona s obzirom na postizanje potpune remisije bez primjene kortikosteroida tijekom ≥ 2 mjeseca u bolesnika s PV-om (vidjeti Tablicu 22).

Tablica 22 Postotak bolesnika s PV-om koji su u 24. mjesecu ostvarili potpunu remisiju bez primjene kortikosteroida tijekom dva ili više mjeseci (populacija predviđena za liječenje - PV)

	Rituksimab + prednizon N=38	Prednizon N=36	p-vrijednost ^a	95% CI ^b
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a p-vrijednost dobivena je Fisherovim egzaktnim testom uz korekciju srednje p-vrijednosti				
^b Interval pouzdanosti od 95% je korigirani Newcombeov interval				

Broj bolesnika liječenih rituksimabom i niskom dozom prednizona koji nisu primali ili su primali minimalnu dozu prednizona (10 mg ili manje na dan) u odnosu na bolesnike koji su primali standardnu dozu prednizona tijekom 24-mjesečnog razdoblja liječenja pokazuje poštediti učinak lijeka MabThera na primjenu steroida (Slika 4).

Slika 4 Broj bolesnika koji nisu primali kortikosteroide ili su primali minimalnu dozu kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) tijekom vremena



Post-hoc retrospektivna laboratorijska ocjena

Ukupno 19/34 (56%) bolesnika s PV-om liječenih lijekom MabThera bilo je pozitivno na antitijela na lijek u 18. mjesecu. Klinički značaj pojave antitijela na lijek u bolesnika s PV-om liječenih lijekom MabThera nije jasan.

2. ispitivanje kod PV-a (WA29330)

U randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko maskiranom, multicentričnom ispitivanju kontroliranom aktivnim usporednim lijekom ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u odnosu na mofetilmikofenolat (MMF) u bolesnika s umjerenim do teškim PV-om koji su pri uključivanju u ispitivanje uzimali oralni prednizon u dozi od 60 - 120 mg na dan ili ekvivalent (1,0 - 1,5 mg/kg na dan) i kojima je ta doza postupno smanjivana da bi 1. dana iznosila 60 ili 80 mg na dan. Bolesnicima je dijagnoza PV-a bila potvrđena unutar prethodna 24 mjeseca te su imali dokaze umjerene do teške bolesti (koja se definirala kao ukupan rezultat za aktivnost bolesti prema indeksu zahvaćenosti pemfigusom [engl. *Pemphigus Disease Area Index*, PDAI] ≥ 15).

Sto trideset i pet (135) bolesnika bilo je randomizirano za liječenje lijekom MabThera u dozi od 1000 mg primijenjenoj 1. i 15. dana te u 24. i 26. tjednu ili za peroralnu primjenu MMF-a u dozi od 2 g na dan tijekom 52 tjedna u kombinaciji s prednizonom u peroralnoj dozi od 60 ili 80 mg, pri čemu je cilj bio postupno smanjiti dozu prednizona na 0 mg na dan do 24. tjedna.

Primarni cilj za djelotvornost u ovom ispitivanju bio je ocijeniti djelotvornost lijeka MabThera u odnosu na MMF u 52. tjednu s obzirom na postizanje održane potpune remisije, koja se definirala kao potpuno zacjeljivanje lezija bez novih aktivnih lezija (tj. PDAI rezultat za aktivnost bolesti 0) uz 0 mg na dan prednizona ili ekvivalenta i održavanje tog odgovora tijekom najmanje 16 uzastopnih tjedana za vrijeme 52-tjednog razdoblja liječenja.

Rezultati 2. ispitivanja kod PV-a

Ispitivanje je pokazalo da je MabThera bila superiorna MMF-u u kombinaciji s peroralno primijenjenim kortikosteroidima čija se doza postupno smanjivala s obzirom na postizanje potpune remisije bez primjene kortikosteroida u trajanju od ≥ 16 tjedana u 52. tjednu među bolesnicima s PV-om (Tablica 23). U većine bolesnika iz prilagođene ITT populacije bolest je bila novodijagnosticirana (74%), dok je kod njih 26% bila dijagnosticirana ranije (trajanje bolesti ≥ 6 mjeseci i primljeno prethodno liječenje za PV).

Tablica 23 Postotak bolesnika s PV-om koji su u 52. tjednu ostvarili održanu potpunu remisiju bez primjene kortikosteroida u trajanju od 16 tjedana ili više (modificirana populacija predviđena za liječenje)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Razlika (95% CI)	p- vrijednost
Broj bolesnika s odgovorom (stopa odgovora [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	< 0,0001
Bolesnici s novodijagnosticiranom bolešću	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Bolesnici s otprije dijagnosticiranom bolešću	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mofetilmikofenolat; CI = interval pouzdanosti. Bolesnici s novodijagnosticiranom bolešću = trajanje bolesti < 6 mjeseci ili bez prethodnog liječenja za PV. Bolesnici s otprije dijagnosticiranom bolešću = trajanje bolesti ≥ 6 mjeseci i primljeno prethodno liječenje za PV. Za p-vrijednost koristio se Cochran-Mantel-Haenszelov test.				

Analiza svih sekundarnih parametara (uključujući kumulativnu peroralnu dozu kortikosteroida, ukupan broj epizoda razbuktavanja bolesti i promjenu kvalitete života vezane uz zdravlje mjerene indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti [engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI]) potvrdila je statistički značajne rezultate liječenja lijekom MabThera u odnosu na MMF. Testiranje sekundarnih mjera ishoda bilo je kontrolirano za multiplicitet.

Izloženost glukokortikoidima

Kumulativna doza oralnih kortikosteroida bila je značajno manja u bolesnika liječenih lijekom MabThera. Medijan (min., maks.) kumulativne doze prednizona u 52. tjednu iznosio je 2775 mg (450, 22 180) u skupini liječenoj lijekom MabThera te 4005 mg (900, 19 920) u skupini koja je primala MMF (p=0,0005).

Razbuktavanje bolesti

Ukupan broj epizoda razbuktavanja bolesti u bolesnika liječenih lijekom MabThera bio je značajno manji nego u onih koji su primali MMF (6 naspram 44, p < 0,0001), a u skupini liječenoj lijekom MabThera bilo je i manje bolesnika koji su imali najmanje jednu epizodu razbuktavanja bolesti (8,1% naspram 41,3%).

Laboratorijske ocjene

Do 52. tjedna ukupno je 20/63 (31,7%) bolesnika s PV-om liječenih lijekom MabThera bilo pozitivno na antitijela na lijek (nastanak protutijela je u 19 slučajeva bio izazvan liječenjem, a u 1 slučaju pospješeno liječenjem). Prisutnost antitijela na lijek nije imala vidljivog negativnog učinka na sigurnost ni djelotvornost u 2. ispitivanju kod PV-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne-Hodgkinov limfom u odraslih osoba

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 298 bolesnika s NHL-om koji su primili jednu ili više infuzija lijeka MabThera, samog ili u kombinaciji s CHOP terapijom (primijenjene doze lijeka MabThera bile su u rasponu od 100 do 500 mg/m²), procjene za tipičnu populaciju bolesnika bile su: za nespecifični klirens (CL1) 0,14 l/dan, specifični klirens (CL2) kojemu su vjerojatno pridonijele B-stanice ili zahvaćenost tumorom 0,59 l/dan, a za volumen distribucije u središnjem odjeljku (V1) 2,7 l/dan. Procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije lijeka MabThera iznosi 22 dana

(raspon od 6,1 do 52 dana). Početni broj CD19-pozitivnih stanica i veličina mjerljivih tumorskih lezija pridonijeli su nekim varijabilnostima CL2 lijeka MabThera u podacima prikupljenima od 161 bolesnika koji su primali 375 mg/m² lijeka intravenskom infuzijom jedanput tjedno tijekom 4 tjedna. Bolesnici s većim brojem CD19-pozitivnih stanica ili većim tumorskim lezijama imali su veći CL2. Međutim, velika varijabilnost razine CL2 između pojedinih bolesnika utvrđena je i nakon izuzimanja CD19-pozitivnih stanica i veličine tumorskih lezija. V1 se mijenjao ovisno o tjelesnoj površini i primjeni CHOP terapije. Razlike u V1 s obzirom na razlike u tjelesnoj površini (od 1,53 do 2,32 m²) odnosno istodobnu CHOP terapiju bile su relativno male (27,1% odnosno 19,0%). Dob, spol i procjena sposobnosti za svakodnevni život prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije nisu utjecali na farmakokinetiku lijeka MabThera. Ova analiza upućuje na zaključak da prilagodba doze lijeka MabThera prema bilo kojoj od testiranih kovarijanti vjerojatno neće znatno smanjiti njegove farmakokinetičke varijabilnosti.

Srednja vrijednost C_{max} nakon četvrte intravenske infuzije lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m², u razmacima od tjedan dana u 203 bolesnika s NHL-om koji prethodno nisu primali lijek MabThera, iznosila je 486 µg/ml (raspon od 77,5 do 996,6 µg/ml). Rituksimab je bilo moguće otkriti u serumu bolesnika 3 – 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Nakon primjene lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² u obliku intravenske infuzije, osam puta u razmacima od tjedan dana u 37 bolesnika s NHL-om, srednja vrijednost C_{max} povećavala se sa svakom sljedećom infuzijom, a vrijednosti su se kretale od prosječnih 243 µg/ml (raspon 16-582 µg/ml) nakon prve infuzije do 550 µg/ml (raspon 171-1177 µg/ml) nakon osme infuzije.

Farmakokinetički profil lijeka MabThera kada se primjenjuje u 6 infuzija u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji sa 6 ciklusa CHOP kemoterapije sličan je profilu lijeka MabThera kada se primjenjuje samostalno.

DLBCL/BL/B-AL/BLL u pedijatrijskih bolesnika

U kliničkom ispitivanju koje je provedeno u pedijatrijskih bolesnika s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om farmakokinetika se ocjenjivala u podskupini koja je uključivala 35 bolesnika u dobi od 3 ili više godina. Farmakokinetika je bila usporediva u obje dobne skupine (≥ 3 do < 12 godina naspram ≥ 12 do < 18 godina). Nakon dviju i.v. infuzija lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² tijekom svakoga od dvaju ciklusa uvodne terapije (1. i 2. ciklus), nakon kojih je uslijedila po jedna infuzija lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² u svakom od dvaju ciklusa konsolidacijske terapije (3. i 4. ciklus), maksimalna koncentracija bila je najviša nakon četvrte infuzije (2. ciklus), pri čemu je geometrijska srednja vrijednost iznosila 347 µg/ml. Nakon toga je geometrijska srednja vrijednost maksimalnih koncentracija bila niža (4. ciklus: 247 µg/ml). Tim su se režimom doziranja održale najniže koncentracije (geometrijske srednje vrijednosti: 41,8 µg/ml [prije doze u 2. ciklusu; nakon 1 ciklusa], 67,7 µg/ml [prije doze u 3. ciklusu, nakon 2 ciklusa] i 58,5 µg/ml [prije doze u 4. ciklusu, nakon 3 ciklusa]). Medijan poluvremena eliminacije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 ili više godina iznosio je 26 dana.

Farmakokinetičke značajke lijeka MabThera u pedijatrijskih bolesnika s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om bile su slične onima opaženima u odraslih bolesnika s NHL-om.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za dobnu skupinu od ≥ 6 mjeseci do < 3 godine, ali predviđene vrijednosti farmakokinetičkih parametara u toj populaciji govore u prilog usporedivoj sistemskoj izloženosti (AUC, C_{trough}) u toj dobnoj skupini i skupini u dobi od ≥ 3 godine (Tablica 24). Manja početna veličina tumora povezana je s većom izloženosti zbog manjeg klirensa ovisnog o vremenu; međutim, razine sistemske izloženosti uvjetovane različitim veličinama tumora i dalje su u rasponu izloženosti koja je bila djelotvorna i imala prihvatljiv sigurnosni profil.

Tablica 24 Predviđene vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon režima liječenja rituksimabom u pedijatrijskih bolesnika s DLBCL-om/BL-om/B-AL-om/BLL-om

Dobna skupina	≥ 6 mj. do < 3 godine	≥ 3 do < 12 godina	≥ 12 do < 18 godina
C _{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01 – 179)	51,4 (0,00 – 182)	44,1 (0,00 – 149)
AUC _{1-4 ciklus} (µg*dan/ml)	13 501 (278 – 31 070)	11 609 (135 – 31 157)	11 467 (110 – 27 066)

Rezultati su prikazani kao medijan (min. – maks.); C_{trough} odnosi se na vrijednost prije primjene doze u 4. ciklusu.

Kronična limfocitna leukemija

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

Reumatoidni artritis

Nakon dvije intravenske infuzije lijeka MabThera u dozi od 1000 mg u razmaku od dva tjedna prosječan terminalni poluvijek bio je 20,8 dana (raspon 8,58 do 35,9 dana), prosječan sistemski klirens 0,23 l/dan (raspon 0,091 do 0,67 l/dan), a prosječan volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 4,6 l (raspon od 1,7 do 7,51 l). Populacijskom farmakokinetičkom analizom istih podataka dobivene su slične srednje vrijednosti sistemskog klirensa i poluvijeka od 0,26 l/dan odnosno 20,4 dana. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su tjelesna površina i spol bili najvažnije kovarijate za objašnjenje varijabilnosti u farmakokinetičkim parametrima između ispitanika. Nakon prilagodbe s obzirom na tjelesnu površinu muški su ispitanici imali veći volumen raspodjele i brži klirens nego ispitanice. Farmakokinetičke razlike s obzirom na spol ne smatraju se klinički značajnima te nije potrebno prilagođavati dozu. Nema farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s oštećenjem jetre ili bubrega.

Farmakokinetika rituksimaba ispitana je nakon dvije intravenske (i.v.) doze od 500 mg i 1000 mg, primijenjene 1. i 15. dana u četiri ispitivanja. U svim su tim ispitivanjima farmakokinetička svojstva rituksimaba bila razmjerna dozi u ograničenom ispitivanom rasponu doza. Prosječni C_{max} rituksimaba u serumu nakon prve infuzije kretao se između 157 i 171 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 298 i 341 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Nakon druge se infuzije prosječni C_{max} kretao između 183 i 198 µg/ml pri dozi od 2 x 500 mg, odnosno između 355 i 404 µg/ml pri dozi od 2 x 1000 mg. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je od 15 do 16 dana u skupini koja je primala dozu od 2 x 500 mg te 17 do 21 dan u skupini koja je primala dozu od 2 x 1000 mg. Prosječni C_{max} za obje je doze bio 16% do 19% veći nakon druge infuzije u usporedbi s prvom infuzijom.

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

Farmakokinetički parametri u populaciji koja nije zadovoljavajuće odgovorila na liječenje TNF-inhibitorom su uz isti režim doziranja (2 x 1000 mg, intravenski, u razmaku od dva tjedna) bili slični, uz prosječnu najvišu koncentraciju u serumu od 369 µg/ml i srednji terminalni poluvijek od 19,2 dana.

Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA)

Odrasli bolesnici

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 97 bolesnika s s granulomatozom s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom koji su primali lijek MabThera u dozi od 375 mg/m² jedanput tjedno tijekom četiri tjedna, procijenjen medijan terminalnog poluvremena eliminacije bio je 23 dana (raspon od 9 do 49 dana). Srednja vrijednost klirensa rituksimaba iznosila je 0,313 l/dan (raspon: 0,116 do 0,726 l/dan), a volumena raspodjele 4,50 l (raspon: 2,25 do 7,39 l). Maksimalna koncentracija lijeka tijekom prvih 180 dana (C_{max}) iznosila je (medijan [raspon]) 372,6 (252,3 - 533,5) µg/ml, minimalna koncentracija 180. dana (C₁₈₀) bila je 2,1 (0 - 29,3) µg/ml, dok je kumulativno područje ispod krivulje tijekom 180 dana (AUC₁₈₀) iznosilo 10 302 (3653 - 21 874) µg/ml*dan. Čini se da su farmakokinetički parametri rituksimaba u odraslih bolesnika s GPA-om i MPA-om slični onima opaženima u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Pedijatrijska populacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 25 djece (u dobi od 6 do 17 godina) s GPA-om i MPA-om koja su primila četiri doze lijeka MabThera od 375 mg/m² jedanput tjedno, procijenjeni medijan terminalnog poluvremena eliminacije iznosio je 22 dana (raspon od 11 do 42 dana). Srednja vrijednost klirensa rituksimaba iznosila je 0,221 l/dan (raspon od 0,0996 do 0,381 l/dan), a srednja vrijednost volumena distribucije 2,27 l (raspon od 1,43 do 3,17 l). Maksimalna koncentracija lijeka tijekom prvih 180 dana (C_{max}) iznosila je (medijan [raspon]) 382,8 (270,6 - 513,6) µg/ml, minimalna koncentracija 180. dana (C₁₈₀) bila je 0,9 (0 - 17,7) µg/ml, dok je kumulativno područje ispod krivulje tijekom 180 dana (AUC₁₈₀) iznosilo 9787 (4838 - 20 446) µg/ml*dan. Farmakokinetički parametri rituksimaba u pedijatrijskih bolesnika s GPA-om ili MPA-om bili su slični onima u odraslih s GPA-om ili MPA-om, uzimajući u obzir utjecaj tjelesne površine na klirens i volumen distribucije.

Obični pemfigus

Farmakokinetički parametri u odraslih bolesnika s PV-om koji su primili lijek MabThera u dozi od 1000 mg 1., 15., 168. i 182. dana sažeto su prikazani u Tablici 25.

Tablica 25 Farmakokinetički parametri u populaciji odraslih bolesnika s PV-om iz 2. ispitivanja kod PV-a

Parametar	Infuzijski ciklus	
	1. ciklus primjene doze od 1000 mg 1. dan i 15. dan N=67	2. ciklus primjene doze od 1000 mg 168. dan i 182. dan N=67
Terminalni poluvijek (dani) Medijan (Raspon)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Klirens (l/dan) Srednja vrijednost (Raspon)	391 (159 – 1510)	247 (128 – 454)
Volumen distribucije u središnjem odjeljku (l) Srednja vrijednost (Raspon)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

Nakon prve dvije primjene rituksimaba (1. i 15. dana, što odgovara 1. ciklusu) farmakokinetički parametri rituksimaba u bolesnika s PV-om bili su slični onima u bolesnika s GPA-om/MPA-om i bolesnika koji su imali RA. Nakon zadnje dvije primjene (168. i 182. dana, što odgovara 2. ciklusu) klirens rituksimaba se smanjio, dok je volumen distribucije u središnjem odjeljku ostao nepromijenjen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja razvojne toksičnosti koja su provedena na makaki majmunima pri dozama do 100 mg/kg (primjena od 20. do 50. dana gestacije) nisu pokazala znakove toksičnosti za fetus koju bi uzrokovao rituksimab. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem razine IgG-a u novorođenih životinja. Broj B-stanica u tih se životinja vratio na normalnu razinu unutar 6 mjeseci od rođenja te nije ugrozio reakciju na cijepljenje.

Nisu provedeni standardni testovi za ispitivanje mutagenosti jer takvi testovi nisu relevantni za ovu molekulu. Nisu provedena dugoročna istraživanja na životinjama kako bi se ustanovio kancerogeni potencijal rituksimaba.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat (E331)
polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Razrijeđen lijek

- Nakon aseptičkog razrjeđivanja u otopini natrijeva klorida
Pripremljena infuzijska otopina lijeka MabThera u 0,9% tnoj otopini natrijeva klorida fizički je i kemijski stabilna 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još dodatna 24 sata na temperaturi ≤ 30°C.

- Nakon aseptičkog razrjeđivanja u otopini glukoze
Pripremljena infuzijska otopina lijeka MabThera u 5% tnoj otopini glukoze fizički je i kemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još dodatnih 12 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Bezbojna bočica od borosilikatnog stakla tipa I s gumenim čepom obloženim slojem fluorosmole i aluminijskim prstenom s crvenom plastičnom *flip-off* kapicom koja sadrži 100 mg rituksimaba u 10 ml.

Pakiranje od 2 bočice.

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Bezbojna bočica od borosilikatnog stakla tipa I s gumenim čepom obloženim slojem fluorosmole i aluminijskim prstenom sa sivom plastičnom *flip-off* kapicom koja sadrži 500 mg rituksimaba u 50 ml. Pakiranje od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Za pripremu lijeka MabThera upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku. U aseptičkim uvjetima izvucite potrebnu količinu lijeka MabThera i razrijedite do izračunate koncentracije od 1 do 4 mg/ml rituksimaba u vrećici za infuziju koja sadrži sterilnu apirogenu otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu vodenu otopinu glukoze. Lagano preokrenite vrećicu kako bi se izmiješao sadržaj i izbjeglo pjenjenje. Potrebno je voditi brigu o sterilnosti pripremljene otopine. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatike, treba primjenjivati aseptičku tehniku. Lijekovi koji se primjenjuju parenteralno moraju se prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/98/067/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. lipnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

MabThera 1400 mg otopina za supkutanu injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 120 mg rituksimaba.

Jedna bočica sadrži 1400 mg/11,7 ml rituksimaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta tekućina, pH vrijednosti 5,2 - 5,8 i osmolalnosti 300 - 400 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MabThera je indicirana u odraslih osoba za ne-Hodgkinov limfom (NHL):

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

Terapija održavanja lijekom MabThera indicirana je u liječenju bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma koji su odgovorili na indukcijsku terapiju.

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

4.2 Doziranje i način primjene

MabThera se treba primjenjivati pod izravnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika i u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje (vidjeti dio 4.4).

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

Potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se za liječenje ne-Hodgkinova limfoma MabThera ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

Doziranje

Preporučena doza lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u odraslih bolesnika je jedna supkutana injekcija lijeka u fiksnoj dozi od 1400 mg, neovisno o površini tijela bolesnika.

Prije početka primjene supkutanih injekcija lijeka MabThera, svi bolesnici uvijek moraju najprije intravenskom infuzijom primiti cijelu dozu lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnici prije prijelaza na formulaciju za supkutanu primjenu nisu mogli primiti jednu cijelu dozu lijeka MabThera intravenskom infuzijom, u sljedećim ciklusima moraju nastaviti primiti formulaciju lijeka MabThera za intravensku primjenu sve dok se uspješno ne primijeni cijela intravenska doza.

Stoga je prijelaz na formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu moguć tek u drugom ili nekom kasnijem ciklusu liječenja.

Važno je provjeriti tekst na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju (formulaciju za intravensku ili supkutanu primjenu) i jačinu lijeka, u skladu s onime što je propisano.

Formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se primijeniti isključivo supkutanom injekcijom. Jačina od 1400 mg namijenjena je za supkutanu primjenu isključivo kod ne-Hodgkinova limfoma.

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Kombinirano liječenje

Preporučena doza lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom za uvodno liječenje bolesnika s prethodno neliječenim ili relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom je sljedeća: u prvom ciklusu primjenjuje se formulacija lijeka MabThera za intravensku primjenu u dozi od 375 mg/m² površine tijela, a zatim se u sljedećim ciklusima injicira formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu u fiksnoj dozi od 1400 mg po ciklusu, tijekom najviše 8 ciklusa.

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

Terapija održavanja

- Prethodno neliječeni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u terapiji održavanja u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi: 1400 mg jedanput svaka 2 mjeseca (počevši 2 mjeseca nakon zadnje doze indukcijske terapije) do progresije bolesti ili najdulje dvije godine (ukupno 12 infuzija).

- Relapsirajući/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u terapiji održavanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na uvodno liječenje iznosi 1400 mg jedanput svaka 3 mjeseca (počevši 3 mjeseca nakon zadnje doze indukcijske terapije) do progresije bolesti ili najdulje dvije godine (ukupno 8 infuzija).

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

MabThera se treba davati u kombinaciji s CHOP kemoterapijom. Preporučena doza je sljedeća: u prvom ciklusu primjenjuje se formulacija lijeka MabThera za intravensku primjenu u dozi od 375 mg/m² površine tijela, a zatim se u sljedećim ciklusima injicira formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu u fiksnoj dozi od 1400 mg po ciklusu, tijekom ukupno 8 ciklusa.

MabThera se primjenjuje prvog dana svakog ciklusa kemoterapije nakon intravenske infuzije glukokortikoidne komponente CHOP-a.

Sigurnost i djelotvornost lijeka MabThera u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima u liječenju difuznog ne-Hodgkinovog limfoma velikih B-stanica nisu ustanovljene.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka MabThera. Kad se MabThera primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, moraju se primijeniti uobičajena smanjenja doze kemoterapijskih lijekova (vidjeti dio 4.8).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Način primjene

Supkutane injekcije:

MabThera od 1400 mg u formulaciji za supkutanu primjenu smije se primijeniti isključivo u obliku supkutane injekcije tijekom približno 5 minuta. Hipodermička igla za injekciju smije se pričvrstiti za štrcaljku samo neposredno prije primjene kako bi se izbjeglo moguće začepljenje igle.

MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu injicira se supkutano u trbušnu stijenku, ali nikada na područjima gdje je koža crvena, prekrivena modricama, bolna na dodir ili tvrda niti na područjima gdje ima madeža ili ožiljaka.

Nema dostupnih podataka o injiciranju lijeka na drugim mjestima na tijelu pa primjenu injekcija treba ograničiti na trbušnu stijenku.

Tijekom ciklusa liječenja lijekom MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu, druge lijekove za supkutanu primjenu poželjno je davati na drugim mjestima.

Ako se injekcija prekine, njezina se primjena može nastaviti na istome mjestu ili, po potrebi, na nekom drugom mjestu.

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Informacije u dijelu 4.4 odnose se na primjenu lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u odobrenim indikacijama *Liječenje ne-Hodgkinova limfoma* (jačina od 1400 mg) i *Liječenje kronične*

limfocitne leukemije (jačina od 1600 mg). Za informacije povezane s drugim indikacijama vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu.

Primjena lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u monoterapiji u bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na kemoterapiju ili su u drugom odnosno sljedećem relapsu nakon kemoterapije ne može se preporučiti jer sigurnost supkutane primjene jednom tjedno nije ustanovljena.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Primjena lijeka MabThera može biti povezana s povećanim rizikom od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba prekinuti dok se PML ne isključi. Liječnik treba pregledati bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indicirano, valja razmotriti konzultaciju s neurologom.

Postoji li dvojba, treba razmotriti provođenje daljnjih pretraga, uključujući MR oslikavanje, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalnog likvora na DNA JC virusa i ponavljanje neuroloških pretraga.

Liječnik treba osobitu pozornost pokloniti simptomima koji ukazuju na PML, a koje bolesnik ne mora zamijetiti (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome). Bolesnicima također treba savjetovati da obavijeste partnera ili njegovatelje o svojoj terapiji, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Ako se u bolesnika razvije PML, primjena lijeka MabThera mora se trajno obustaviti.

Opažena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovne uspostave funkcije imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om. Ostaje nepoznato mogu li rano otkrivanje PML-a i prekid liječenja lijekom MabThera dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Reakcije na infuziju/primjenu

Primjena lijeka MabThera povezuje se s reakcijama na infuziju/primjenu, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih kemijskih medijatora. Sindrom otpuštanja citokina možda se klinički neće moći razlikovati od akutnih reakcija preosjetljivosti.

Ovaj skup reakcija, koje uključuju sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora te anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti, opisuje se u nastavku. One nisu posebno povezane s određenim putem primjene lijeka MabThera pa je njihova pojava moguća kod primjene obiju formulacija.

Pri primjeni lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu nakon njezina stavljanja u promet prijavljene su teške reakcije na infuziju sa smrtnim ishodom, koje su nastupile 30 minuta do 2 sata nakon početka prve intravenske infuzije lijeka MabThera. Kod tih su reakcija bili karakteristični plućni događaji, a u nekim su slučajevima uključivale brzu lizu tumora te obilježja sindroma lize tumora, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (vidjeti dio 4.8).

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina očituje se teškom dispnejom, često popraćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim značajkama sindroma lize tumora, primjerice hiperuricemijom, hiperkalijemijom, hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom, akutnim zatajenjem bubrega, povišenom razinom laktat dehidrogenaze (LDH), kao i s akutnim zatajenjem dišnog sustava i smrću. Akutno zatajenje dišnog sustava mogu pratiti poremećaji kao što su infiltracija plućnog intersticija ili edem pluća, koji su vidljivi na radiografskoj snimci grudnog koša. Taj se sindrom često javlja u roku od jednog do dva sata nakon početka primjene prve infuzije. Bolesnici s ranijom respiratornom insuficijencijom ili oni s

tumorskim infiltratom na plućima imaju povećan rizik za lošiji ishod te ih treba liječiti s povećanim oprezom.

U bolesnika u kojih se pojavi teški oblik sindroma otpuštanja citokina mora se odmah prekinuti primjena infuzije (vidjeti dio 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi se bolesnici moraju pažljivo nadzirati sve dok se sindrom lize tumora i plućni infiltrat ne riješe ili povuku. Daljnje liječenje bolesnika nakon nestanka svih znakova i simptoma rijetko je rezultiralo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Bolesnike s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, u kojih može postojati povećan rizik od osobito teškog sindroma otpuštanja citokina, treba liječiti uz izniman oprez. Te bolesnike treba vrlo pažljivo nadzirati tijekom cijeloga trajanja prve infuzije. U tih bolesnika treba razmotriti smanjenje brzine infuzije pri primjeni prve doze ili raspodjelu doziranja u dva dana tijekom prvog ciklusa, ali i bilo kojeg sljedećeg ciklusa ako je broj limfocita i dalje $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

Reakcije na primjenu primijećene su u do 50% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima liječeni formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Reakcije koje su se javljale unutar 24 sata nakon supkutane injekcije prvenstveno su uključivale eritem, svrbež, osip i reakcije na mjestu injekcije, poput boli, oticanja i crvenila, a u načelu su bile blage ili umjerene težine (stupnja 1 ili 2) te prolazne (vidjeti dio 4.8).

Lokalne kožne reakcije bile su vrlo česte u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Simptomi su uključivali bol, oticanje, induraciju, krvarenje, eritem, svrbež i osip (vidjeti dio 4.8). Neke lokalne kožne reakcije pojavile su se više od 24 sata nakon supkutane primjene lijeka MabThera. Lokalne kožne reakcije zabilježene nakon primjene formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu većinom su bile blage ili umjerene težine i povukle su se bez posebnoga liječenja.

Prije početka primjene supkutanih injekcija lijeka MabThera, svi bolesnici uvijek moraju najprije intravenskom infuzijom primiti cijelu dozu formulacije lijeka MabThera za intravensku primjenu. Najveći rizik od pojave reakcija na primjenu općenito je primijećen u prvom ciklusu liječenja. Započinjanje liječenja intravenskom infuzijom lijeka MabThera omogućuje bolje zbrinjavanje reakcija na primjenu lijeka usporavanjem ili prekidom intravenske infuzije.

Ako bolesnici prije prijelaza na formulaciju za supkutanu primjenu nisu mogli primiti jednu cijelu dozu lijeka MabThera intravenskom infuzijom, u sljedećim ciklusima moraju nastaviti primati formulaciju lijeka MabThera za intravensku primjenu sve dok se uspješno ne primijeni cijela intravenska doza. Stoga je prijelaz na formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu moguć tek u drugom ili nekom kasnijem ciklusu liječenja.

Kao i kod formulacije za intravensku primjenu, formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu treba primjenjivati u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje te pod izravnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika. Prije svake doze formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu treba uvijek primijeniti premedikaciju koja se sastoji od jednog analgetika/antipiretika i jednog antihistaminika. Treba razmotriti i premedikaciju glukokortikoidima.

Bolesnike treba nadzirati najmanje 15 minuta nakon supkutane primjene lijeka MabThera. Taj će nadzor možda biti potrebno produljiti u bolesnika s povećanim rizikom od reakcija preosjetljivosti.

Bolesnike treba uputiti da se odmah obrate liječniku koji ih liječi ako se u bilo kojem trenutku nakon primjene lijeka pojave simptomi koji ukazuju na tešku preosjetljivost ili sindrom otpuštanja citokina.

Srčani poremećaji

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

Hematološke toksičnosti

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

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

Infekcije

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

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

U osoba koje su primale lijek MabThera prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom. Većina je tih bolesnika bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Sve bolesnike uvijek se mora prije početka liječenja lijekom MabThera testirati na HBV. Kao minimum trebaju biti uključeni HBsAg-status i HBcAb-status. Oni mogu biti nadopunjeni ostalim odgovarajućim markerima, sukladno lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnom hepatitis B bolešću ne smiju biti liječeni lijekom MabThera. Bolesnici s pozitivnom hepatitis B serologijom (bilo HBsAg, bilo HBcAb) moraju prije početka liječenja konzultirati liječnika specijalistu za jetrene bolesti i moraju biti praćeni i vođeni u skladu s lokalnim medicinskim standardima u smislu prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Nakon stavljanja lijeka MabThera u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a u bolesnika s NHL-om (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika primala je rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Lažno negativni nalazi seroloških testova na infekcije

Zbog rizika od lažno negativnih nalaza seroloških testova na infekcije, potrebno je uzeti u obzir druge dijagnostičke metode u bolesnika sa simptomima koji ukazuju na rijetku zaraznu bolest, npr. infekciju virusom zapadnog Nila i neuroboreliozu.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom MabThera nije ispitivana u bolesnika s NHL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Bolesnici liječeni lijekom MabThera mogu primiti neživa cjepiva; međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, bolesnici u relapsu NHL-a niskog stupnja malignosti koji su primali monoterapiju lijekom MabThera u formulaciji za intravensku primjenu su u usporedbi sa zdravim neliječnim kontrolnim ispitanicima imali nižu stopu odgovora na cijepljenje antigenom tetanusa (16% u odnosu na 81%) i Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigenom (4% u odnosu na 69% kada se mjerilo više nego dvostruko povećanje titra antitijela).

Srednja vrijednost titara antitijela na niz antigena (*Streptococcus pneumoniae*, influenza tipa A, zaušnjaci, rubela i varičela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja lijekom MabThera.

Kožne reakcije

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 7,02 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 15 ml, što odgovara 0,6 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Istodobna primjena lijeka MabThera nije utjecala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosfamid utječu na farmakokinetiku lijeka MabThera.

U bolesnika s titrima ljudskog antimišjeg antitijela (engl. *Human Anti-Mouse Antibody*, HAMA) ili antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) mogu nastupiti alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti prilikom primjene drugih dijagnostičkih ili terapijskih monoklonskih antitijela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljичnu barijeru.

Razine B-stanica u ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke lijeku MabThera nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje odgovarajući i dobro kontrolirani podaci iz ispitivanja u trudnica, no u neke dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće bile izložene lijeku MabThera prijavljene su prolazna deplecija B-stanica i limfocitopenija. Slični su učinci primijećeni i u istraživanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Zbog tih se razloga MabThera ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist od liječenja nadilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Ograničeni podaci o izlučivanju rituksimaba u majčino mlijeko ukazuju na vrlo niske koncentracije rituksimaba u mlijeku (relativna doza u dojenčeta manja je od 0,4%). U malobrojnim slučajevima praćenja dojene djece opisan je normalan rast i razvoj do 2 godine. Međutim, budući da su ti podaci ograničeni, a dugoročni ishodi za dojenčad i dalje nepoznati, dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja rituksimabom, a u optimalnom slučaju ni idućih 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke rituksimaba niti rekombinantne humane hijaluronidaze (rHuPH20) na reproduktivne organe.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka MabThera na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljene nuspojave ukazuju na to da MabThera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Informacije u ovom dijelu odnose se na primjenu lijeka MabThera u onkologiji. Za informacije povezane s primjenom lijeka u indikacijama autoimunih bolesti vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu.

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog programa, sigurnosni profil formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu bio je usporediv sa sigurnosnim profilom formulacije za intravensku primjenu, uz izuzetak lokalnih kožnih reakcija.

Lokalne kožne reakcije, uključujući reakcije na mjestu primjene injekcije, bile su vrlo česte u bolesnika koji su primali formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu. U ispitivanju faze 3 nazvanom SABRINA (BO22334), lokalne kožne reakcije bile su prijavljene u do 20% bolesnika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka MabThera. Najčešće lokalne kožne reakcije u skupini liječenoj formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu bile su eritem na mjestu injekcije (13%), bol na mjestu injekcije (7%) i edem na mjestu injekcije (4%). Događaji primijećeni nakon supkutane primjene bili su blage ili umjerene težine, izuzev u jednog bolesnika koji je prijavio lokalnu kožnu reakciju 3. stupnja težine (osip na mjestu injekcije) nakon prve supkutane primjene lijeka MabThera (2. ciklus). Lokalne kožne reakcije bilo kojega stupnja u skupini liječenoj supkutanom formulacijom lijeka MabThera bile su najčešće tijekom prvoga ciklusa supkutane primjene (2. ciklus), a zatim tijekom drugog ciklusa, te se incidencija kod sljedećih injekcija smanjivala.

Nuspojave prijavljene pri uporabi formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu

Rizik od akutnih reakcija povezanih s primjenom supkutane formulacije lijeka MabThera ocijenjen je u dvama otvorenim ispitivanjima u bolesnika s folikularnim limfomom tijekom uvodne terapije i terapije održavanja (SABRINA/BO22334) i tijekom samo terapije održavanja (SparkThera/BP22333). U ispitivanju SABRINA, teške reakcije povezane s primjenom ($\geq$ stupnja 3) prijavljene su u dva bolesnika (2%) nakon primjene formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Ti su događaji bili osip na mjestu injekcije 3. stupnja i suha usta.

U ispitivanju SparkThera nisu prijavljene teške reakcije povezane s primjenom.

Nuspojave prijavljene kod primjene formulacije lijeka MabThera za intravensku primjenu

Iskustva s primjenom u ne-Hodgkinovu limfomu i kroničnoj limfocitnoj leukemiji

Ukupan sigurnosni profil lijeka MabThera u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i KLL-a temelji se na podacima o bolesnicima koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Ti su bolesnici liječeni lijekom MabThera u monoterapiji (početno liječenje ili terapija održavanja nakon početnog liječenja) ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika liječenih lijekom MabThera bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se u većine bolesnika pojavile pri prvoj infuziji. Incidencija simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjuje u sljedećim infuzijama te nakon osam doza lijeka MabThera iznosi manje od 1%.

Infekcije (pretežno bakterijske i virusne) nastupile su tijekom kliničkih ispitivanja u približno 30-55% bolesnika s NHL-om te u 30-50% bolesnika tijekom kliničkog ispitivanja bolesnika s KLL-om.

Najčešće prijavljene ili opažene ozbiljne nuspojave na lijek bile su:

- reakcije povezane s infuzijom (uključujući sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora), vidjeti dio 4.4
- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni poremećaji, vidjeti dio 4.4.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s NHL-om i KLL-om koji su lijek MabThera primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s kemoterapijom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, +bronhitis	sepsa, +upala pluća, +febrilna infekcija, +herpes zoster, +infekcija dišnog sustava, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, +akutni bronhitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		ozbiljna virusna infekcija ² , upala pluća uzrokovana <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresivna multifokalna leukoencefalopatija	enterovirusni meningoencefalitis ^{2,3}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija	anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija	poremećaji koagulacije, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje serumske razine IgM-a ⁴	odgođena neutropenija ⁴
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije povezane s infuzijom ⁵ , angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁵ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁵
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana razina LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji živčanog sustava		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁶	kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁶
Poremećaji oka		poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁶	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁶

MedDRA klasifikacij a organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Srčani poremećaji		*infarkt miokarda ^{5, 7} , aritmija, *fibrilacija atrija, tahikardija, *srčani poremećaj	*zatajenje lijeve klijetke, *supraventrikular na tahikardija, *ventrikularna tahikardija, *angina, *ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{5, 7}	zatajenje srca ^{5, 7}	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklasti čni vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam ⁵ , bolest dišnog sustava, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhiolitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁸	zatajenje dišnog sustava ⁵	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinaln a perforacija ⁸	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip, *alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, *poremećaj kože			teške bulozne kožne reakcije, Stevens-Johns onov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		hipertonija, mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega ⁵	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, navale crvenila, malaksalost, sindrom prehlade, *umor, *drhtavica, *zatajenje više organa ⁵	bol na mjestu infuzije			

MedDRA klasifikacij a organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Pretrage	zmanjene razine IgG-a					
Za svaku se nuspojavu izračun učestalosti temelji na reakcijama svih stupnjeva težine (od blagih do teških), osim za nuspojave označene znakom „+“, za koje se izračun učestalosti temelji samo na teškim reakcijama (stupanj ≥ 3 prema općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena tijekom ispitivanja. ¹ Uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost se temelji na R-FC režimu u relapsirajućem/refraktornom KLL-u. ² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku. ³ Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. ⁴ Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku. ⁵ Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom. ⁶ Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja lijekom MabThera. ⁷ Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotskičnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom. ⁸ Obuhvaća slučajeve sa smrtnim ishodom.						

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

Znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije povezane s infuzijom prijavljeni su u više od 50% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali formulaciju lijeka MabThera za intravensku primjenu, a uglavnom su primijećeni za vrijeme prve infuzije, obično tijekom prvih sat ili dva. Simptomi su najčešće obuhvaćali vrućicu, zimicu i tresavicu. Ostali simptomi obuhvaćali su navale crvenila, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučninu, urtikariju/osip, umor, glavobolju, iritaciju grla, rinitis, svrbež, bol, tahikardiju, hipertenziju, hipotenziju, dispneju, dispepsiju, asteniju te obilježja sindroma lize tumora. Teške reakcije povezane s infuzijom (npr. bronhospazam i hipotenzija) pojavile su se u najviše 12% slučajeva. Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima bile su infarkt miokarda, fibrilacija atrijske, plućni edem i akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih bolesti, npr. angine pectoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani poremećaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atrijske), plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina, zatajenje bubrega i zatajenje dišnog sustava prijavljeni su s manjom ili nepoznatom učestalošću. Incidencija pojave simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjila u narednim intravenskim infuzijama te je do osmog ciklusa terapije koja je sadržavala lijek MabThera iznosila < 1%.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

MabThera uzrokuje depleciju B-stanica u oko 70-80% bolesnika, ali se povezuje sa smanjenom razinom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja bolesnika.

Lokalizirane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim su ispitivanjima prijavljeni s većom incidencijom u skupinama koje su primale lijek MabThera. Teške infekcije prijavljene su u oko 4% bolesnika liječenih monoterapijom lijeka MabThera. Tijekom terapije održavanja lijekom MabThera u trajanju do 2 godine primijećena je veća sveukupna učestalost infekcija, uključujući infekcije stupnja 3 i 4, u usporedbi s opservacijskom skupinom. Nije zabilježena kumulativna toksičnost u smislu infekcija prijavljenih tijekom dvogodišnje terapije. Nadalje, tijekom liječenja lijekom MabThera prijavljene su druge ozbiljne virusne infekcije, bilo da se radi o novima, reaktivaciji ili egzacerbaciji postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina je bolesnika primala lijek MabThera u kombinaciji s kemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Primjeri takvih ozbiljnih virusnih infekcija su infekcije izazvane herpes virusima (citomegalovirus, varicela zoster virus i herpes simpleks virus), JC virusom (PML), enterovirusom (meningoencefalitis) te virusom hepatitisa C (vidjeti dio 4.4). Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim

ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali lijek MabThera u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. Progresija Kaposijeva sarkoma primijećena je u bolesnika izloženih lijeku MabThera koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ovi su se slučajevi pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina je bolesnika bila HIV pozitivna.

Hematološke nuspojave

U kliničkim ispitivanjima primjene lijeka MabThera u monoterapiji kroz 4 tjedna hematološki poremećaji su se pojavili u manjeg broja bolesnika i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stupanj 3/4) prijavljena je u 4,2%, anemija u 1,1%, a trombocitopenija u 1,7% bolesnika. Tijekom terapije održavanja lijekom MabThera u trajanju do najviše 2 godine leukopenija (5% u odnosu na 2%, stupanj 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stupanj 3/4) su prijavljene učestalije nego u opservacijskoj skupini. Incidencija trombocitopenije bila je niska (< 1%, stupanj 3/4) i nije se razlikovala između dviju skupina. Za vrijeme liječenja u ispitivanjima lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom obično su s većom učestalošću u usporedbi s primjenom samo kemoterapije prijavljene: leukopenija stupnja 3/4 (R-CHOP 88% naspram CHOP 79%), neutropenija (R-CVP 24% naspram CVP 14%; R-CHOP 97% naspram CHOP 88%). Međutim, veća incidencija neutropenije u bolesnika liječenih lijekom MabThera i kemoterapijom nije bila povezana s većom incidencijom infekcija i infestacija u usporedbi s bolesnicima liječenima samo kemoterapijom. Nije prijavljena različita incidencija anemije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva odgođene neutropenije koja se pojavila nakon više od četiri tjedna od posljednje infuzije lijeka MabThera.

U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u bolesnika s Waldenstromovom makroglobulinemijom primijećena su prolazna povećanja serumske razine IgM-a nakon početka liječenja, što može biti povezano s hiperviskoznošću i srodnim simptomima. Prolazno povećanje razine IgM-a obično se vratilo barem na početnu razinu u roku od 4 mjeseca.

Kardiovaskularne nuspojave

Kardiovaskularne reakcije tijekom kliničkih ispitivanja monoterapije lijekom MabThera prijavljene su u 18,8% bolesnika, pri čemu su najčešće reakcije bile hipotenzija i hipertenzija. Prijavljeni su i slučajevi aritmije stupnja 3 ili 4 (uključujući ventrikularnu i supraventrikularnu tahikardiju) te angine pectoris za vrijeme infuzije. Tijekom terapije održavanja incidencija srčanih poremećaja stupnja 3/4 bila je slična u bolesnika liječenih lijekom MabThera i onih u opservacijskoj skupini. Srčani događaji su prijavljeni kao ozbiljne nuspojave (uključujući fibrilaciju atriya, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemiju miokarda) u 3% bolesnika liječenih lijekom MabThera u usporedbi s < 1% bolesnika u opservacijskoj skupini. U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom incidencija pojave srčanih aritmija stupnja 3 i 4, uglavnom supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i undulacija/fibrilacija atriya, bila je veća u skupini liječenoj kombinacijom R-CHOP (14 bolesnika, 6,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala CHOP (3 bolesnika, 1,5%). Sve su se te aritmije pojavile vezano uz infuziju lijeka MabThera ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su vrućica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest dišnog i kardiovaskularnog sustava. Nisu zamijećene razlike između skupina koje su primale R-CHOP odnosno CHOP s obzirom na incidenciju drugih srčanih poremećaja stupnja 3 i 4, uključujući zatajenje srca, bolesti miokarda i manifestacije koronarne arterijske bolesti.

Dišni sustav

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, neki sa smrtnim ishodom.

Neurološki poremećaji

Tijekom razdoblja liječenja (razdoblje uvodnog liječenja koje se sastojalo od primjene R-CHOP tijekom najviše osam ciklusa) četvero bolesnika (2%) iz R-CHOP skupine, svi s kardiovaskularnim faktorima rizika, doživjelo je cerebrovaskularnu tromboemboliju tijekom prvog ciklusa liječenja. Nije bilo razlika u učestalosti drugih tromboembolijskih događaja među liječenim skupinama. Nasuprot tome, u CHOP skupini su tri bolesnika (1,5%) doživjela cerebrovaskularne događaje, i to u razdoblju praćenja nakon liječenja.

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

Probavni poremećaji

U bolesnika koji su primali lijek MabThera za liječenje ne-Hodgkinova limfoma (NHL) zabilježene su gastrointestinalne perforacije, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. U većini tih slučajeva MabThera je primijenjena u kombinaciji s kemoterapijom.

Razine IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja lijekom MabThera u relapsirajućem/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj skupini i u skupini koja je primala lijek MabThera. U opservacijskoj se skupini medijan vrijednosti IgG-a potom povisio iznad donje granice normalnih vrijednosti, dok je u skupini koja je primala lijek MabThera ostao nepromijenjen. Udio bolesnika s razinom IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je oko 60% u skupini koja je primala lijek MabThera tijekom cjelokupnog dvogodišnjeg razdoblja liječenja, dok se u opservacijskoj skupini smanjio (36% nakon 2 godine).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Podskupine bolesnika – monoterapija lijekom MabThera

Starije osobe (65 i više godina):

Incidencija nuspojava svih stupnjeva i nuspojava na lijek stupnja 3/4 bila je slična u starijih bolesnika i mlađih bolesnika (ispod 65 godina).

Prošireni tumori:

U bolesnika s proširenim tumorima incidencija nuspojava stupnja 3/4 bila je veća nego u bolesnika bez proširenih tumora (25,6% naspram 15,4%). Incidencija nuspojava na lijek bilo kojeg stupnja bila je slična u tim dvjema skupinama.

Ponovno liječenje:

Postotak bolesnika koji su prijavili nuspojave na lijek nakon ponovnog liječenja dodatnim ciklusima lijeka MabThera bio je sličan postotku bolesnika koji su prijavili nuspojave nakon početnog liječenja (nuspojave na lijek svih stupnjeva i nuspojave stupnja 3/4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja u ljudi dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom većih doza intravenske formulacije lijeka MabThera. Najviša do sada ispitivana intravenska doza lijeka MabThera u ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m²), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze u bolesnika s KLL-om. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

U bolesnika u kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pomno ih nadzirati.

U ispitivanju SABRINA (BO22334), u kojem se ispitivala formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu, u tri je bolesnika intravenskim putem slučajno primijenjena formulacija za supkutanu primjenu u dozi koja je sadržavala najviše 2780 mg rituksimaba, ali nisu zabilježeni štetni učinci. Bolesnike u kojih dođe do predoziranja ili medikacijske pogreške treba pažljivo nadzirati.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je pet slučajeva predoziranja lijekom MabThera. Za tri slučaja nije prijavljena nijedna nuspojava. Dvije prijavljene nuspojave odnosile su se na simptome nalik gripi pri dozi od 1,8 g rituksimaba te na zatajenje dišnog sustava sa smrtnim ishodom pri dozi od 2 g rituksimaba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka; ATK oznaka: L01FA01

Formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu sadrži rekombinantnu humanu hijaluronidazu (rHuPH20), enzim koji se koristi za povećanje disperzije i apsorpcije istodobno primijenjenih lijekova kada se oni primjenjuju supkutano.

Mehanizam djelovanja

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

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

Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunološkog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Također se pokazalo da vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze.

Farmakodinamički učinci

Broj perifernih B-stanica nakon primjene prve doze lijeka MabThera smanjio se ispod granice normale. U bolesnika liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-stanica počela je unutar 6 mjeseci od liječenja te su se vratile na normalnu razinu unutar 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako u nekih bolesnika to može trajati dulje (do medijana vremena obnove od 23 mjeseca nakon uvodnog liječenja). U oboljelih od reumatoidnog artritisa uočena je trenutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg lijeka MabThera u razmaku od 14 dana. Broj B-stanica u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. tjedna, a dokaz repopulacije stanica u većine se bolesnika zamjećuje do 40. tjedna, pri monoterapiji lijekom MabThera i u kombinaciji s metotreksatom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u liječenju ne-Hodgkinova limfoma

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u liječenju ne-Hodgkinova limfoma temelje se na podacima iz kliničkog ispitivanja faze III (SABRINA BO22334) u bolesnika s folikularnim limfomom (FL) te ispitivanja faze Ib namijenjenog utvrđivanju/potvrđivanju doze (SparkThera BP22333) u bolesnika s FL-om. Rezultati iz ispitivanja BP22333 prikazani su u dijelu 5.2.

Ispitivanje BO22334 (SABRINA)

Međunarodno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje faze III u dva dijela provedeno je u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom kako bi se ispitala neinferiornost farmakokinetičkog profila te sigurnost i djelotvornost lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u kombinaciji s CHOP-om ili CVP-om u odnosu na lijek MabThera u formulaciji za intravensku primjenu u kombinaciji s CHOP-om ili CVP-om.

Cilj prvoga dijela ispitivanja bio je utvrditi supkutanu dozu rituksimaba koja će dovesti do usporedivih razina C_{trough} u serumu kod primjene lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u usporedbi s formulacijom za intravensku primjenu, kada se primjenjuju kao dio uvodne terapije svaka 3 tjedna (vidjeti dio 5.2). U 1. dio bili su uključeni prethodno neliječeni bolesnici (n=127) s CD20-pozitivnim folikularnim limfomom (FL) stupnja 1, 2 ili 3a.

Cilj 2. dijela bio je pružiti dodatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti supkutane formulacije rituksimaba u usporedbi s intravenskom formulacijom rituksimaba, uz primjenu supkutane doze od 1400 mg utvrđene u 1. dijelu ispitivanja. U 2. dio bili su uključeni prethodno neliječeni bolesnici s CD20-pozitivnim folikularnim limfomom stupnja 1, 2 ili 3a (n=283).

Cjelokupan dizajn ispitivanja bio je identičan u oba dijela, a bolesnici su bili randomizirani u sljedeće dvije terapijske skupine:

- MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu (n=205): u prvom ciklusu primjenjivala se MabThera u formulaciji za intravensku primjenu, a zatim je uslijedilo još 7 ciklusa u kojima se primjenjivala MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u kombinaciji s najviše 8 ciklusa CHOP ili CVP kemoterapije primijenjene svaka 3 tjedna.

MabThera u formulaciji za intravensku primjenu davala se u standardnoj dozi od 375 mg/m² površine tijela.

MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu davala se u fiksnoj dozi od 1400 mg.

Bolesnici koji su postigli barem djelomičan odgovor započeli su terapiju održavanja lijekom MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu jedanput svakih 8 tjedana tijekom 24 mjeseca.

- MabThera u formulaciji za intravensku primjenu (n=205): 8 ciklusa lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu u kombinaciji s najviše 8 ciklusa CHOP ili CVP kemoterapije primijenjene svaka 3 tjedna.

MabThera u formulaciji za intravensku primjenu davala se u standardnoj dozi od 375 mg/m² površine tijela.

Bolesnici koji su postigli barem djelomičan odgovor započeli su terapiju održavanja lijekom

MabThera u formulaciji za intravensku primjenu jedanput svakih 8 tjedana tijekom 24 mjeseca.

Ključni rezultati za djelotvornost prema analizi objedinjenih podataka prikupljenih u 410 bolesnika u prvom i drugom dijelu ispitivanja SABRINA prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2 Rezultati za djelotvornost u ispitivanju SABRINA (BO22334) (populacija predviđena za liječenje)

		Objedinjeni dijelovi 1 & 2 N = 410	
		Rituksimab intravenska formulacija (n = 205)	Rituksimab supkutana formulacija (n = 205)
ORR^a	Procjena jednim brojem	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% CI	[79,2%; 89,5%]	[78,7%; 89,1%]
CRR^a	Procjena jednim brojem	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% CI	[25,4%; 38,6%]	[25,9%; 39,1%]
PFS^b	Udio bolesnika s događajem PFS-a	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Omjer hazarda (95% CI)	0,90 [0,64%; 1,26%]	

ORR – stopa ukupnog odgovora (engl. *Overall Response Rate*)

CRR – stopa potpunog odgovora (engl. *Complete Response Rate*)

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*) (udio bolesnika s događajem: progresija/relaps bolesti ili smrt zbog bilo kojeg uzroka)

^a – na kraju uvodnog liječenja

^b – u trenutku provođenja završne analize (medijan praćenja: 58 mjeseci)

Eksploracijske analize pokazale su da se stope odgovora u podskupinama prema tjelesnoj površini, kemoterapiji i spolu nisu značajno razlikovale od onih primijećenih u populaciji s namjerom liječenja.

Imunogenost

Podaci iz razvojnog programa formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu pokazuju da je nastanak antitijela na rituksimab nakon supkutane primjene usporediv s onim primijećenim nakon intravenske primjene. U ispitivanju SABRINA (BO22334), incidencija liječenjem izazvanog/prospješenog stvaranja antitijela na rituksimab bila je niska i slična u skupini koja je primala intravensku formulaciju i onoj koja je primala supkutanu formulaciju (1,9% naspram 2%). Incidencija liječenjem izazvanog/prospješenog stvaranja antitijela na rHuPH20 iznosila je 8% u skupini liječenoj intravenskom formulacijom u usporedbi s 15% u skupini koja je primala supkutanu formulaciju, a nijedan od bolesnika s pozitivnim nalazom antitijela na rHuPH20 nije bio pozitivan na neutralizirajuća antitijela.

Ukupan udio bolesnika u kojih su pronađena antitijela na rHuPH20 u načelu je ostao konstantan tijekom razdoblja praćenja u obje kohorte. Klinički značaj razvoja antitijela na rituksimab ili antitijela na rHuPH20 nakon liječenja formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu nije poznat. Prisutnost antitijela na rituksimab ili rHuPH20 nije imala primjetan utjecaj na sigurnost ni djelotvornost.

Klinička djelotvornost i sigurnost MabThera koncentrata za otopinu za infuziju u liječenju ne-Hodgkinova limfoma

Folikularni limfom

Početno liječenje u kombinaciji s kemoterapijom

U otvorenom randomiziranom ispitivanju ukupno su 322 prethodno neliječena bolesnika s folikularnim limfomom slučajnim odabirom određena za primanje CVP kemoterapije (ciklofosfamid 750 mg/m^2 , vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ do najviše 2 mg prvog dana liječenja, prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ od prvog do petog dana liječenja) svaka 3 tjedna u 8 ciklusa liječenja, ili lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m^2 u kombinaciji s CVP kemoterapijom (R-CVP). MabThera je primijenjena prvog dana svakog ciklusa liječenja. Terapiju je primio ukupno 321 bolesnik (162 R-CVP, 159 CVP), koji su dalje analizirani kako bi se odredila djelotvornost. Medijan praćenja bolesnika iznosio je 53 mjeseca. R-CVP se u odnosu na CVP pokazao bitno boljim u postizanju primarne mjere ishoda, vremena do prestanka učinka liječenja (27 mjeseci u odnosu na 6,6 mjeseci, $p < 0,0001$, log-rang test). Udio bolesnika s tumorskim odgovorom (CR, CRu (nepotvrđen potpuni odgovor, od engl. *complete response/unconfirmed*) ili PR) bio je značajno veći ($p < 0,0001$, hi-kvadrat test) u skupini liječenoj R-CVP-om (80,9%) nego u skupini liječenoj CVP-om (57,2%). Liječenje R-CVP-om je u usporedbi s liječenjem CVP-om značajno produljilo vrijeme do progresije bolesti ili smrti na 33,6 mjeseci u odnosu na 14,7 mjeseci ($p < 0,0001$, log-rang test). Medijan odgovora iznosio je 37,7 mjeseci u skupini liječenoj R-CVP-om i 13,5 mjeseci u skupini liječenoj CVP-om ($p < 0,0001$, log-rang test).

S obzirom na ukupno preživljenje, razlika između liječenih skupina bila je klinički značajna ($p = 0,029$, log-rang test stratificiran prema centru): stope preživljenja nakon 53 mjeseca bile su 80,9% za bolesnike u R-CVP skupini, u usporedbi sa 71,1% za bolesnike u CVP skupini.

Rezultati drugih triju randomiziranih ispitivanja u kojima je MabThera primjenjivana u kombinaciji s kemoterapijskim režimom koji nije bio CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon alfa) također su pokazali značajno poboljšanje stopa odgovora, parametara ovisnih o vremenu te ukupnog preživljenja. Najvažniji rezultati svih četiriju ispitivanja sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3 Sažetak najvažnijih rezultata četiriju randomiziranih ispitivanja faze III u kojima se procjenjivala korist liječenja folikularnog limfoma lijekom MabThera u kombinaciji s različitim režimima kemoterapije

Ispitivanje	Liječenje, N	Medijan praćenja, mjeseci	ORR, %	CR, %	Medijan TTF/PFS/EFS, mjeseci	stope OS, %
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Medijan TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 mjesec a 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Medijan TTF: 2,6 godina Nije dostignuto p < 0,001	18 mjesec i 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Medijan PFS: 28,8 Nije dostignuto p < 0,0001	48 mjesec i 74 87 p = 0,009 6
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN : 175	42	85 94	49 76	Medijan EFS: 36 Nije dostignuto p < 0,0001	42 mjesec a 84 91 p = 0,029

EFS – preživljenje bez pojave događaja (engl. *Event Free Survival*)

TTP – vrijeme do progresije bolesti ili smrti (engl. *Time to progression or death*)

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*)

TTF – vrijeme do prestanka učinka liječenja (engl. *Time to Treatment Failure*)

stope OS – stope preživljenja u trenutku analize (engl. *Overall Survival rates*)

Terapija održavanja

Prethodno neliječeni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju faze III 1193 bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim folikularnim limfomom primalo je indukcijsku terapiju R-CHOP-om (n = 881), R-CVP-om (n = 268) ili R-FCM-om (n = 44) prema odabiru ispitivača. Na indukcijsku terapiju odgovorilo je ukupno 1078 bolesnika, od kojih je njih 1018 randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera (n = 505) ili u opservacijsku skupinu (n = 513). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu osnovnih karakteristika i stanja bolesti. Terapija održavanja lijekom MabThera sastojala se od jedne infuzije lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka 2 mjeseca do progresije bolesti ili najdulje dvije godine.

Unaprijed utvrđena primarna analiza provedena je nakon medijana promatranja od 25 mjeseci od randomizacije. Terapija održavanja lijekom MabThera u bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom dovela je do klinički i statistički značajnog poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, tj. preživljenju bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača, u usporedbi s opservacijskom skupinom (Tablica 4).

U primarnoj je analizi uočena i značajna korist od terapije održavanja lijekom MabThera u pogledu sekundarnih mjera ishoda: preživljenja bez pojave događaja (EFS), vremena do sljedećeg liječenja limfoma (engl. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNLT), vremena do sljedeće kemoterapije (engl. *time to next chemotherapy*, TNCT) te stope ukupnog odgovora (ORR) (Tablica 4).

Podaci prikupljeni tijekom produljenog praćenja bolesnika u ispitivanju (medijan praćenja 9 godina) potvrdili su dugoročnu korist terapije održavanja lijekom MabThera s obzirom na PFS, EFS, TNLT i TNCT (Tablica 4).

Tablica 4 Pregled rezultata djelotvornosti terapije održavanja lijekom MabThera u odnosu na opservacijsku skupinu u primarnoj analizi prema planu ispitivanja i nakon medijana od 9 godina praćenja (završna analiza)

	Primarna analiza (medijan praćenja: 25 mjeseci)		Završna analiza (medijan praćenja: 9,0 godina)	
	Opservacijska skupina N=513	MabThera N=505	Opservacijska skupina N=513	MabThera N=505
Primarna djelotvornost				
Preživljenje bez progresije bolesti (medijan)	ND	ND	4,06 godina	10,49 godina
log-rang p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
smanjenje rizika	50%		39%	
Sekundarna djelotvornost				
Ukupno preživljenje (medijan)	ND	ND	ND	ND
log-rang p-vrijednost	0,7246		0,7948	
omjer hazarda (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
smanjenje rizika	11%		-6%	
Preživljenje bez pojave događaja (medijan)	38 mjeseci	ND	4,04 godine	9,25 godina
log-rang p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
smanjenje rizika	46%		36%	
TNLT (medijan)	ND	ND	6,11 godina	ND
log-rang p-vrijednost	0,0003		<0,0001	
omjer hazarda (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
smanjenje rizika	39%		34%	
TNCT (medijan)	ND	ND	9,32 godine	ND
log-rang p-vrijednost	0,0011		0,0004	
omjer hazarda (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
smanjenje rizika	40%		39%	
Stopa ukupnog odgovora*	55%	74%	61%	79%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer izgleda (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Stopa potpunog odgovora (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
p-vrijednost iz hi-kvadrat testa	<0,0001		<0,0001	
omjer izgleda (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*Na kraju održavanja/promatranja; rezultati završne analize temelje se na medijanu praćenja od 73 mjeseca.

ND: nije dosegnuto u trenutku prekida kliničkog promatranja; TNCT: vrijeme do sljedeće kemoterapije; TNLT: vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma.

Terapija održavanja lijekom MabThera donijela je dosljednu korist u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama: s obzirom na spol (muški, ženski), dob (< 60 godina, ≥ 60 godina), FLIPI indeks (≤ 1, 2 ili ≥ 3) i indukcijsku terapiju (R-CHOP, R-CVP ili R-FCM) te bez obzira na kvalitetu odgovora na početnu terapiju (CR/CRu ili PR). Eksploracijske analize koristi od terapije održavanja pokazale su manje izražen učinak u starijih bolesnika (> 70 godina), no uzorci su bili mali.

Folikularni limfom u relapsu/refraktorni folikularni limfom

U prospektivnom, otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju faze III, 465 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom randomizirano je u prvom koraku u skupinu koja je primala indukcijsko liječenje CHOP-om (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon; n = 231) odnosno u skupinu koja je primala lijek MabThera u kombinaciji s CHOP-om (R-CHOP,

n = 234). Dvije su terapijske skupine bile dobro uravnotežene u pogledu početnih karakteristika i stanja bolesti. Ukupno je 334 bolesnika u kojih je nakon indukcijske terapije došlo do potpune ili djelomične remisije u drugom koraku randomizirano u skupinu koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera (n = 167) ili u opservacijsku skupinu (n = 167). Terapija održavanja lijekom MabThera sastojala se od primjene jedne infuzije lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine svaka 3 mjeseca do progresije bolesti ili najdulje dvije godine.

Konačna analiza djelotvornosti obuhvatila je sve bolesnike randomizirane u oba dijela ispitivanja. Nakon medijana vremena promatranja od 31 mjeseca za bolesnike randomizirane u indukcijsku fazu, R-CHOP je u usporedbi s CHOP-om znatno poboljšao ishod bolesti u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim folikularnim limfomom (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5 Indukcijska faza: pregled rezultata djelotvornosti CHOP-a i R-CHOP-a (medijan vremena promatranja je 31 mjesec)

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

¹⁾ Procjene su izračunate prema omjerima hazarda

²⁾ Zadnji tumorski odgovor koji je procijenio ispitivač. "Primarni" statistički test za "odgovor" bio je trend test: CR naspram PR naspram izostanak odgovora (p < 0,0001)

Skraćenice: ND: nije dostupno, ORR: stopa ukupnog odgovora na liječenje, CR: potpun odgovor, PR: djelomičan odgovor

Za bolesnike randomizirane u fazu održavanja u ovom ispitivanju medijan vremena promatranja bio je 28 mjeseci od randomizacije u tu fazu. Terapija održavanja lijekom MabThera dovela je do klinički relevantnih i statistički značajnih poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, što je bio PFS (vrijeme od randomizacije na terapiju održavanja do relapsa, progresije bolesti ili smrti), u usporedbi s opservacijskom skupinom (p < 0,0001, log-rang test). Medijan PFS-a iznosio je 42,2 mjeseca u skupini koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera u usporedbi s 14,3 mjeseca u opservacijskoj skupini. Coxova regresijska analiza pokazala je da terapija održavanja lijekom MabThera smanjuje rizik od progresije bolesti i smrti za 61% u usporedbi s opservacijskom skupinom (95% CI 45%-72%). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni, stope bez progresije bolesti nakon 12 mjeseci iznosile su 78% u skupini koja je primala terapiju održavanja lijekom MabThera u usporedbi s 57% u opservacijskoj skupini. Analiza ukupnog preživljenja potvrdila je značajnu korist terapije održavanja lijekom MabThera u odnosu na opservacijsku skupinu (p = 0,0039, log-rang test). Terapija održavanja lijekom MabThera smanjila je rizik od smrti za 56% (95% CI 22%-75%).

Tablica 6 Faza održavanja: pregled rezultata djelotvornosti lijeka MabThera naspram opservacijske skupine (medijan vremena promatranja je 28 mjeseci)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	Opservacijska skupina (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0039	56%
Vrijeme do novog liječenja limfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Preživljenje bez bolesti ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analiza podskupina 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	ND	ND	0,0348	55%
R-CHOP	ND	ND	0,0482	56%

ND: nije dostignuto; ^a: primjenjivo samo u bolesnika koji su postigli CR

Korist od terapije održavanja lijekom MabThera potvrđena je u svim analiziranim podskupinama neovisno o uvodnom režimu liječenja (CHOP ili R-CHOP) i kvaliteti odgovora na indukcijsko liječenje (CR ili PR) (Tablica 6). Terapija održavanja lijekom MabThera značajno je produljila medijan PFS-a u bolesnika koji su odgovorili na uvodnu terapiju CHOP-om (medijan PFS-a 37,5 mjeseci naspram 11,6 mjeseci, $p < 0,0001$) kao i u onih koji su odgovorili na indukciju R-CHOP-om (medijan PFS-a 51,9 mjeseci naspram 22,1 mjesec, $p = 0,0071$). Iako su podskupine bile male, terapija održavanja lijekom MabThera donijela je značajnu korist u smislu ukupnog preživljenja kako bolesnicima koji su odgovorili na CHOP tako i onima koji su odgovorili na R-CHOP. Ipak, za potvrdu tog opažanja potrebno je dulje praćenje.

Difuzni ne-Hodgkinov limfom velikih B-stanica

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

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

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

Analiza svih sekundarnih parametara (stope odgovora, preživljenja bez progresije bolesti, preživljenja bez bolesti, trajanja odgovora) potvrdila je pozitivan učinak liječenja R-CHOP-om u odnosu na liječenje CHOP-om. Ukupna stopa odgovora nakon osmog ciklusa iznosila je 76,2% u skupini liječenoj R-CHOP-om, a 62,4% u skupini liječenoj CHOP-om ($p = 0,0028$). Rizik od progresije bolesti smanjen je za 46%, a rizik od relapsa za 51%.

U svim podskupinama bolesnika (s obzirom na spol, dob, dobno prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. *International Prognostic Index*, IPI), Ann Arbor stadij, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), koncentraciju $\beta 2$ -mikroglobulina, koncentraciju LDH-a, koncentraciju albumina, B simptome, proširenost tumora, ekstrapodalna sjela, zahvaćenost koštane srži) omjer hazarda za preživljenje bez događaja (R-CHOP u odnosu na CHOP) bio je manji od 0,83, a za ukupno preživljenje manji od 0,95. Liječenje R-CHOP-om dovelo je do poboljšanja ishoda i za visokorizične i za niskorizične bolesnike prema dobno prilagođenom međunarodnom prognostičkom indeksu.

Klinički laboratorijski nalazi

U 67 bolesnika ispitivanih na prisutnost ljudskog antimišjeg antitijela (HAMA) nije prijavljena nijedna reakcija. Od 356 bolesnika ispitivanih na antitijela na lijek, pozitivno je bilo njih 1,1% (4 bolesnika).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika rituksimaba nakon primjene jedne doze lijeka MabThera za supkutanu primjenu od 375 mg/m², 625 mg/m² i 800 mg/m² uspoređena je s onom nakon primjene lijeka MabThera za intravensku primjenu u dozi od 375 mg/m² u bolesnika s FL-om. Nakon supkutane primjene apsorpcija rituksimaba je spora pa se maksimalne koncentracije dosežu približno 3 dana nakon primjene. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize procijenjeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi 64,6 %. Izloženost rituksimabu povećavala se proporcionalno dozi u rasponu supkutanih doza od 375 mg/m² do 800 mg/m². Farmakokinetički parametri poput klirensa, volumena distribucije i poluvremena eliminacije bili su usporedivi za obje formulacije.

Ispitivanje BP22333 (SparkThera)

Ispitivanje faze Ib u dva dijela, u kojem su se ispitivale farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu kao dijela terapije održavanja u bolesnika s folikularnim limfomom (FL). U 2. dijelu ispitivanja se MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu primjenjivala u fiksnoj dozi od 1400 mg supkutanom injekcijom tijekom terapije održavanja, nakon najmanje jednog ciklusa liječenja formulacijom lijeka MabThera za intravensku primjenu, u bolesnika s FL-om koji su prethodno odgovorili na uvodno liječenje lijekom MabThera u formulaciji za intravensku primjenu.

Usporedba predviđenog medijana vrijednosti C_{max} za formulacije lijeka MabThera za supkutanu i intravensku primjenu sažeto su prikazani u tablici 7.

Tablica 7 Ispitivanje BP22333 (SparkThera): Apsorpcija – Farmakokinetički parametri lijeka MabThera za supkutanu primjenu (s.c.) u usporedbi s formulacijom za intravensku primjenu (i.v.)

	MabThera supkutano	MabThera intravenski
Predviđen medijan $C_{\max}$ (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Predviđen medijan $C_{\max}$ (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Medijan vrijednosti $T_{\max}$ kod primjene lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu iznosio je približno 3 dana, dok je kod primjene formulacije za intravensku primjenu $T_{\max}$ nastupio na kraju ili pri kraju infuzije.

Ispitivanje BO22334 (SABRINA)

U uvodnoj terapiji u prethodno neliječenih bolesnika s FL-om, nakon prvog ciklusa u kojem je primijenjena MabThera u formulaciji za intravensku primjenu, primjenjivala se MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu, u fiksnoj dozi od 1400 mg supkutano u trodnevnim intervalima tijekom 6 ciklusa u kombinaciji s kemoterapijom. U 7. ciklusu $C_{\max}$ rituksimaba u serumu bio je sličan u obje liječene skupine, pri čemu je geometrijska srednja vrijednost (CV%) za intravensku formulaciju iznosila 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$, a za supkutanu formulaciju 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$; pritom je geometrijska srednja vrijednost omjera ($C_{\max, \text{s.c.}}/C_{\max, \text{i.v.}}$) iznosila 0,941 (90% CI: 0,872; 1,015).

Distribucija/eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost C_{trough} i geometrijska srednja vrijednost AUC_{τ} iz ispitivanja BP22333 i BO22334 sažete su prikazane u Tablici 8.

Tablica 8 Distribucija/eliminacija – Farmakokinetički parametri lijeka MabThera za supkutanu primjenu u odnosu na lijek MabThera za intravensku primjenu

Ispitivanje BP22333 (SparkThera)				
	Geometrijska srednja vrijednost C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrijska srednja vrijednost C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrijska srednja vrijednost AUC_{τ} 2. ciklus (q2m) $\mu\text{g.dan/ml}$	Geometrijska srednja vrijednost AUC_{τ} 2. ciklus (q3m) $\mu\text{g.dan/ml}$
MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu	32,2	12,1	5430	5320
MabThera za intravensku primjenu	25,9	10,9	4012	3947
Ispitivanje BO22334 (SABRINA)				
	Geometrijske srednje vrijednosti C_{trough} prije doziranja u 8. ciklusu $\mu\text{g/ml}$		Geometrijske srednje vrijednosti AUC -a u 7. ciklusu $\mu\text{g.dan/ml}$	
MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu	134,6		3778	
MabThera za intravensku primjenu	83,1		2734	

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u 399 bolesnika s folikularnim limfomom koji su primali lijek MabThera u formulaciji za supkutanu i/ili intravensku primjenu, jednu ili više infuzija lijeka MabThera, samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom, procjene za tipičnu populaciju bolesnika bile su: za nespecifični klirens (CL_1) 0,200 l/dan, početni specifični klirens (CL_2) kojemu su vjerojatno pridonijele B-stanice ili zahvaćenost tumorom 0,398 l/dan, a za volumen distribucije u središnjem odjeljku (V_1) 4,54 l. Procijenjeni medijan vrijednosti terminalnog poluvremena eliminacije lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu iznosio je 34 dana (raspon: 18,9 do 87,1 dana). Skup podataka za analizu sadržavao je 8163 mjerljiva uzorka prikupljena u 399 bolesnika koji su primali rituksimab za supkutanu i/ili intravensku primjenu u ispitivanju BO22334.

Posebne populacije

U kliničkom ispitivanju BO22334 tijekom ciklusa 7 zabilježen je primijećeni utjecaj između veličine tijela i omjera izloženosti rituksimabu između rituksimaba u supkutanoj dozi od 1400 mg jedanput svaka 3 tjedna i rituksimaba u intravenskoj dozi od 375 mg/m² jedanput svaka 3 tjedna pri čemu je omjer C_{trough} iznosio 2.29, 1.31 i 1.41 u bolesnika s malom, srednjom i velikom površinom tijela, redom (mala površina tijela $\leq 1.70 \text{ m}^2$; $1.70 \text{ m}^2 < \text{srednja površina tijela} < 1.90 \text{ m}^2$ velika površina tijela $\geq 1.90 \text{ m}^2$). Odgovarajući omjeri AUC_{τ} iznosili su 1,66; 1,17 i 1,32.

Nije bilo dokaza klinički značajnih ovisnosti farmakokinetike rituksimaba o dobi ili spolu.

Antitijela na rituksimab pronađena su samo u 22 bolesnika i nisu uzrokovala klinički značajna povećanja klirensa u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja razvojne toksičnosti koja su provedena na makaki majmunima pri dozama do 100 mg/kg (primjena od 20. do 50. dana gestacije) nisu pokazala znakove toksičnosti za fetus koju bi uzrokovao rituksimab. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem razine IgG-a u novorođenih životinja. Broj B-stanica u tih se životinja vratio na normalnu razinu unutar 6 mjeseci od rođenja te nije ugrozio reakciju na cijepljenje.

Nisu provedeni standardni testovi za ispitivanje mutagenosti jer takvi testovi nisu relevantni za ovu molekulu. Nisu provedena dugoročna istraživanja na životinjama kako bi se ustanovio kancerogeni potencijal rituksimaba.

Nisu provedena specifična istraživanja kojima bi se utvrdio učinak rituksimaba ili rHuPH20 na plodnost. U istraživanjima opće toksičnosti na makaki majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka niti ženki. Također, nisu primijećeni ni učinci rHuPH20 na kvalitetu sperme.

U istraživanjima embriofetalnog razvoja na miševima rHuPH20 je uzrokovao smanjenje tjelesne težine ploda te gubitak zametaka pri razinama sistemske izloženosti znatno većima od terapijske izloženosti u ljudi. Nema dokaza dismorfogeneze (tj. teratogeneze) kao posljedice sistemske izloženosti rHuPH20.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)
histidin
histidinklorid hidrat
 α,α -trehaloza dihidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu zamijećene inkompatibilnosti između lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu i polipropilenskih ili polikarbonatnih materijala za štrcaljke kao ni igala za izvlačenje i injiciranje od nehrđajućeg čelika i polietilenskih „Luer cone“ čepova.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon prvog otvaranja

Kada se izvuče iz bočice u štrcaljku, otopina formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu fizički je i kemijski stabilna 48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još 8 sati na temperaturi od 30°C i neizravnoj sunčevoj svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne namjerava primijeniti odmah, lijek treba pripremiti u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Vrijeme i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (bezbojno staklo tipa I) s butil gumenim čepom, aluminijskim prstenom i ružičastom plastičnom *flip-off* kapicom koja sadrži 1400 mg/11,7 ml rituksimaba.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

MabThera je dostupna u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa. Za pripremu lijeka MabThera upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku. Na bočicama se nalazi odvojiva naljepnica na kojoj su navedeni jačina, put primjene i indikacija. Tu naljepnicu treba prije primjene odlijepiti s bočice i zalijepiti na štrcaljku. Nužno je strogo se pridržavati sljedećih smjernica povezanih s uporabom i odlaganjem štrcaljki i drugih oštih medicinskih predmeta:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrijebiti.
- Sve upotrijebljene igle i štrcaljke treba odložiti u spremnik za oštre predmete (neprobojan spremnik za jednokratnu uporabu).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

EU/1/98/067/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. lipnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

MabThera 1600 mg otopina za supkutanu injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 120 mg rituksimaba.

Jedna bočica sadrži 1600 mg/13,4 ml rituksimaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta tekućina, pH vrijednosti 5,2 - 5,8 i osmolalnosti 300 - 400 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MabThera je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenom i relapsirajućom/refraktornom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL). Dostupni su samo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za bolesnike prethodno liječene monoklonskim antitijelima, uključujući lijek MabThera, kao i za bolesnike refraktorne na prethodno liječenje lijekom MabThera u kombinaciji s kemoterapijom.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

MabThera se treba primjenjivati pod izravnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika i u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje (vidjeti dio 4.4).

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

Potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima ako se MabThera ne primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži glukokortikoide.

Doziranje

Preporučena doza lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u odraslih bolesnika je jedna supkutana injekcija lijeka u fiksnoj dozi od 1600 mg, neovisno o površini tijela bolesnika.

Prije početka primjene supkutanih injekcija lijeka MabThera, svi bolesnici uvijek moraju najprije intravenskom infuzijom primiti cijelu dozu lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnici prije prijelaza na formulaciju za supkutanu primjenu nisu mogli primiti jednu cijelu dozu lijeka MabThera intravenskom infuzijom, u sljedećim ciklusima moraju nastaviti primiti formulaciju lijeka MabThera za intravensku primjenu sve dok se uspješno ne primijeni cijela intravenska doza.

Stoga je prijelaz na formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu moguć tek u drugom ili nekom kasnijem ciklusu liječenja.

Važno je provjeriti tekst na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju (formulaciju za intravensku ili supkutanu primjenu) i jačinu lijeka, u skladu s onime što je propisano.

Formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se primijeniti isključivo supkutanom injekcijom. Jačina od 1600 mg namijenjena je za supkutanu primjenu isključivo kod KLL-a.

Za bolesnike s KLL-om preporučuje se profilaksa primjerenom hidracijom i primjenom lijekova koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline 48 sati prije početka terapije kako bi se smanjio rizik od sindroma lize tumora. U bolesnika s KLL-om koji imaju broj limfocita $> 25 \times 10^9/l$ preporučuje se primjena prednizona/prednizolona u dozi od 100 mg intravenski neposredno prije primjene lijeka MabThera kako bi se smanjila stopa i težina akutne infuzijske reakcije i/ili sindroma otpuštanja citokina.

Preporučena doza lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu u kombinaciji s kemoterapijom za prethodno neliječene bolesnike i bolesnike koji nisu odgovorili na liječenje ili su u relapsu iznosi 375 mg/m² tjelesne površine primijenjeno nultog dana prvog ciklusa liječenja, nakon čega slijedi injekcija formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu u fiksnoj dozi od 1600 mg po ciklusu primijenjena 1. dana svakog sljedećeg ciklusa (ukupno: 6 ciklusa). Kemoterapiju treba primijeniti nakon primjene lijeka MabThera.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka MabThera. Kad se MabThera primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, moraju se primijeniti uobičajena smanjenja doze kemoterapijskih lijekova (vidjeti dio 4.8).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

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

Način primjene

Supkutane injekcije

MabThera od 1600 mg u formulaciji za supkutanu primjenu smije se primijeniti isključivo u obliku supkutane injekcije tijekom približno 7 minuta. Hipodermička igla za injekciju smije se pričvrstiti za štrcaljku samo neposredno prije primjene kako bi se izbjeglo moguće začepljenje igle.

MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu injicira se supkutano u trbušnu stijenku, ali nikada na područjima gdje je koža crvena, prekrivena modricama, bolna na dodir ili tvrda niti na područjima gdje ima madeža ili ožiljaka.

Nema dostupnih podataka o injiciranju lijeka na drugim mjestima na tijelu pa primjenu injekcija treba ograničiti na trbušnu stijenku.

Tijekom ciklusa liječenja lijekom MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu, druge lijekove za supkutanu primjenu poželjno je davati na drugim mjestima.

Ako se injekcija prekine, njezina se primjena može nastaviti na istome mjestu ili, po potrebi, na nekom drugom mjestu.

4.3 Kontraindikacije

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

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

Teško imunokompromitirani bolesnici.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Informacije u dijelu 4.4 odnose se na primjenu lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u odobrenim indikacijama *Liječenje ne-Hodgkinova limfoma* (jačina od 1400 mg) i *Liječenje kronične limfocitne leukemije* (jačina od 1600 mg). Za informacije povezane s drugim indikacijama vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Primjena lijeka MabThera može biti povezana s povećanim rizikom od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Bolesnici se moraju redovito nadzirati zbog moguće pojave novih ili pogoršanja već postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML. Ako se sumnja na PML, daljnju primjenu treba prekinuti dok se PML ne isključi. Liječnik treba pregledati bolesnika kako bi utvrdio ukazuju li simptomi na neurološki poremećaj, i ako je tako, upućuju li možda na PML. Ako je klinički indicirano, valja razmotriti konzultaciju s neurologom.

Postoji li dvojba, treba razmotriti provođenje daljnjih pretraga, uključujući MR oslikavanje, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalnog likvora na DNA JC virusa i ponavljanje neuroloških pretraga.

Liječnik treba osobitu pozornost pokloniti simptomima koji ukazuju na PML, a koje bolesnik ne mora zamijetiti (npr. kognitivne, neurološke ili psihijatrijske simptome). Bolesnicima također treba savjetovati da obavijeste partnera ili njegovatelje o svojoj terapiji, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Ako se u bolesnika razvije PML, primjena lijeka MabThera mora se trajno obustaviti.

Opažena je stabilizacija ili poboljšanje ishoda nakon ponovne uspostave funkcije imunološkog sustava u imunokompromitiranih bolesnika s PML-om. Ostaje nepoznato mogu li rano otkrivanje PML-a i prekid liječenja lijekom MabThera dovesti do slične stabilizacije ili poboljšanog ishoda.

Reakcije na infuziju/primjenu

Primjena lijeka MabThera povezuje se s reakcijama na infuziju/primjenu, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih kemijskih medijatora. Sindrom otpuštanja citokina možda se klinički neće moći razlikovati od akutnih reakcija preosjetljivosti.

Ovaj skup reakcija, koje uključuju sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora te anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti, opisuje se u nastavku. One nisu posebno povezane s određenim putem primjene lijeka MabThera pa je njihova pojava moguća kod primjene obiju formulacija.

Pri primjeni lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu nakon njezina stavljanja u promet prijavljene su teške reakcije na infuziju sa smrtnim ishodom, koje su nastupile 30 minuta do 2 sata nakon početka prve intravenske infuzije lijeka MabThera. Kod tih su reakcija bili karakteristični plućni događaji, a u nekim su slučajevima uključivale brzu lizu tumora te obilježja sindroma lize tumora, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (vidjeti dio 4.8).

Teški oblik sindroma otpuštanja citokina očituje se teškom dispnejom, često popraćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz vrućicu, zimicu, tresavicu, urtikariju i angioedem. Taj sindrom može biti povezan s nekim značajkama sindroma lize tumora, primjerice hiperuricemijom, hiperkalijemijom, hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom, akutnim zatajenjem bubrega, povišenom razinom laktat dehidrogenaze (LDH), kao i s akutnim zatajenjem dišnog sustava i smrću. Akutno zatajenje dišnog sustava mogu pratiti poremećaji kao što su infiltracija plućnog intersticija ili edem pluća, koji su vidljivi na radiografskoj snimci grudnog koša. Taj se sindrom često javlja u roku od jednog do dva sata nakon početka primjene prve infuzije. Bolesnici s ranijom respiratornom insuficijencijom ili oni s tumorskim infiltratom na plućima imaju povećan rizik za lošiji ishod te ih treba liječiti s povećanim oprezom. U bolesnika u kojih se pojavi teški oblik sindroma otpuštanja citokina mora se odmah prekinuti primjena infuzije (vidjeti dio 4.2) i primijeniti agresivno simptomatsko liječenje. Budući da nakon početnog poboljšanja kliničkih simptoma može uslijediti pogoršanje, takvi se bolesnici moraju pažljivo nadzirati sve dok se sindrom lize tumora i plućni infiltrat ne riješe ili povuku. Daljnje liječenje bolesnika nakon nestanka svih znakova i simptoma rijetko je rezultiralo ponavljanjem teškog oblika sindroma otpuštanja citokina.

Bolesnike s velikom zahvaćenošću tumorom ili visokim brojem ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulirajućih zloćudnih stanica, poput bolesnika s KLL-om, u kojih može postojati povećan rizik od osobito teškog sindroma otpuštanja citokina, treba liječiti uz izniman oprez. Te bolesnike treba vrlo pažljivo nadzirati tijekom cijeloga trajanja prve infuzije. U tih bolesnika treba razmotriti smanjenje brzine infuzije pri primjeni prve doze ili raspodjelu doziranja u dva dana tijekom prvog ciklusa, ali i bilo kojeg sljedećeg ciklusa ako je broj limfocita i dalje $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

U 77% bolesnika liječenih lijekom MabThera u formulaciji za intravensku primjenu primijećene su nuspojave vezane uz primjenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina praćen hipotenzijom i

bronhospazmom u 10% bolesnika), vidjeti dio 4.8. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida infuzije lijeka MabThera i primjene antipiretika, antihistaminika te ponekad kisika, intravenske primjene fiziološke otopine ili bronhodilatatora te po potrebi glukokortikoida. O teškim nuspojavama vidjeti u prethodnom odlomku o sindromu otpuštanja citokina.

Reakcije na primjenu primijećene su u do 50% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima liječeni formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Reakcije koje su se javljale unutar 24 sata nakon supkutane injekcije prvenstveno su uključivale eritem, svrbež, osip i reakcije na mjestu injekcije, poput boli, oticanja i crvenila, a u načelu su bile blage ili umjerene težine (stupnja 1 ili 2) te prolazne (vidjeti dio 4.8).

Lokalne kožne reakcije bile su vrlo česte u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Simptomi su uključivali bol, oticanje, induraciju, krvarenje, eritem, svrbež i osip (vidjeti dio 4.8). Neke lokalne kožne reakcije pojavile su se više od 24 sata nakon supkutane primjene lijeka MabThera. Lokalne kožne reakcije zabilježene nakon primjene formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu većinom su bile blage ili umjerene težine i povukle su se bez posebnoga liječenja.

Prije početka primjene supkutanih injekcija lijeka MabThera, svi bolesnici uvijek moraju najprije intravenskom infuzijom primiti cijelu dozu formulacije lijeka MabThera za intravensku primjenu. Najveći rizik od pojave reakcija na primjenu općenito je primijećen u prvom ciklusu liječenja. Započinjanje liječenja intravenskom infuzijom lijeka MabThera omogućuje bolje zbrinjavanje reakcija na primjenu lijeka usporavanjem ili prekidom intravenske infuzije.

Ako bolesnici prije prijelaza na formulaciju za supkutanu primjenu nisu mogli primiti jednu cijelu dozu lijeka MabThera intravenskom infuzijom, u sljedećim ciklusima moraju nastaviti primiti formulaciju lijeka MabThera za intravensku primjenu sve dok se uspješno ne primijeni cijela intravenska doza. Stoga je prijelaz na formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu moguć tek u drugom ili nekom kasnijem ciklusu liječenja.

Kao i kod formulacije za intravensku primjenu, formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu treba primjenjivati u okruženju u kojem su izravno dostupni svi uređaji za oživljavanje te pod izravnim nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika. Prije svake doze formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu treba uvijek primijeniti premedikaciju koja se sastoji od jednog analgetika/antipiretika i jednog antihistaminika. Treba razmotriti i premedikaciju glukokortikoidima.

Bolesnike treba nadzirati najmanje 15 minuta nakon supkutane primjene lijeka MabThera. Taj će nadzor možda biti potrebno produljiti u bolesnika s povećanim rizikom od reakcija preosjetljivosti.

Bolesnike treba uputiti da se odmah obrate liječniku koji ih liječi ako se u bilo kojem trenutku nakon primjene lijeka pojave simptomi koji ukazuju na tešku preosjetljivost ili sindrom otpuštanja citokina.

Srčani poremećaji

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

Hematološke toksičnosti

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

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

Infekcije

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

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

U osoba koje su primale lijek MabThera prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom. Većina je tih bolesnika bila izložena i citotoksičnoj kemoterapiji. Ograničeni podaci iz jednog ispitivanja u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om ukazuju da liječenje lijekom MabThera može također pogoršati ishod primarne infekcije hepatitisom B. Sve bolesnike uvijek se mora prije početka liječenja lijekom MabThera testirati na HBV. Kao minimum trebaju biti uključeni HBsAg-status i HBcAb-status. Oni mogu biti nadopunjeni ostalim odgovarajućim markerima, sukladno lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnom hepatitis B bolešću ne smiju biti liječeni lijekom MabThera. Bolesnici s pozitivnom hepatitis B serologijom (bilo HBsAg, bilo HBcAb) moraju prije početka liječenja konzultirati liječnika specijalistu za jetrene bolesti i moraju biti praćeni i vođeni u skladu s lokalnim medicinskim standardima u smislu prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Nakon stavljanja lijeka MabThera u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi PML-a u bolesnika s KLL-om (vidjeti dio 4.8). Većina bolesnika primala je rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom ili u postupku transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Nakon primjene rituksimaba prijavljeni su slučajevi enterovirusnog meningoencefalitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Lažno negativni nalazi seroloških testova na infekcije

Zbog rizika od lažno negativnih nalaza seroloških testova na infekcije, potrebno je uzeti u obzir druge dijagnostičke metode u bolesnika sa simptomima koji ukazuju na rijetku zaraznu bolest, npr. infekciju virusom zapadnog Nila i neuroboreliozu.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom MabThera nije ispitivana u bolesnika s NHL-om i KLL-om pa se cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje. Bolesnici liječeni lijekom MabThera mogu primiti neživa cjepiva; međutim, stope odgovora na neživo cjepivo mogu biti smanjene. U nerandomiziranom ispitivanju, bolesnici u relapsu NHL-a niskog stupnja malignosti koji su primali monoterapiju lijekom MabThera u formulaciji za intravensku primjenu su u usporedbi sa zdravim neliječenim kontrolnim ispitanicima imali nižu stopu odgovora na cijepljenje antigenom tetanusa (16% u odnosu na 81%) i Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigenom (4% u odnosu na 69% kada se mjerilo više nego dvostruko povećanje titra antitijela). S obzirom na sličnost među bolestima, može se pretpostaviti da bi rezultati za bolesnike s KLL-om bili slični, ali to nije ispitivano u kliničkim ispitivanjima.

Srednja vrijednost titara antitijela na niz antigena (*Streptococcus pneumoniae*, influenza tipa A, zaušnjaci, rubela i varičela) prije terapije održala se najmanje 6 mjeseci nakon liječenja lijekom MabThera.

Kožne reakcije

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 8,04 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 20 ml, što odgovara 0,6 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

U bolesnika s KLL-om, čini se da istodobna primjena lijeka MabThera nije utjecala na farmakokinetiku fludarabina niti ciklofosfamida. Isto tako, nije uočeno da fludarabin i ciklofosamid utječu na farmakokinetiku lijeka MabThera.

U bolesnika s titrima ljudskog antimišjeg antitijela (engl. *Human Anti-Mouse Antibody*, HAMA) ili antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) mogu nastupiti alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti prilikom primjene drugih dijagnostičkih ili terapijskih monoklonskih antitijela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prelaze posteljicu barijeru.

Razine B-stanica u ljudske novorođenčadi nakon izloženosti majke lijeku MabThera nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje odgovarajući i dobro kontrolirani podaci iz ispitivanja u trudnica, no u neke dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće bile izložene lijeku MabThera prijavljene su prolazna deplecija B-stanica i limfocitopenija. Slični su učinci primijećeni i u istraživanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Zbog tih se razloga MabThera ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist od liječenja nadilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Ograničeni podaci o izlučivanju rituksimaba u majčino mlijeko ukazuju na vrlo niske koncentracije rituksimaba u mlijeku (relativna doza u dojenčeta manja je od 0,4%). U malobrojnim slučajevima praćenja dojene djece opisan je normalan rast i razvoj do 2 godine. Međutim, budući da su ti podaci ograničeni, a dugoročni ishodi za dojenčad i dalje nepoznati, dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja rituksimabom, a u optimalnom slučaju ni idućih 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke rituksimaba niti rekombinantne humane hijaluronidaze (rHuPH20) na reproduktivne organe.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka MabThera na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, iako farmakološka aktivnost i dosad prijavljene nuspojave ukazuju na to da MabThera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Informacije u ovom dijelu odnose se na primjenu lijeka MabThera u onkologiji.

Za informacije povezane s primjenom lijeka u indikacijama autoimunih bolesti vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu.

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog programa, sigurnosni profil formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu bio je usporediv sa sigurnosnim profilom formulacije za intravensku primjenu, uz izuzetak lokalnih kožnih reakcija. Lokalne kožne reakcije, uključujući reakcije na mjestu primjene injekcije, bile su vrlo česte u bolesnika koji su primali formulaciju lijeka MabThera za supkutanu primjenu. U ispitivanju faze 3 nazvanom SABRINA (BO22334), lokalne kožne reakcije bile su prijavljene u do 20% bolesnika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka MabThera. Najčešće lokalne kožne reakcije u skupini liječenoj formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu bile su eritem na mjestu injekcije (13%), bol na mjestu injekcije (7%) i edem na mjestu injekcije (4%). Događaji primijećeni nakon supkutane primjene bili su blage ili umjerene težine, izuzev u jednog bolesnika koji je prijavio lokalnu kožnu reakciju 3. stupnja težine (osip na mjestu injekcije) nakon prve supkutane primjene lijeka MabThera (2. ciklus). Lokalne kožne reakcije bilo kojega stupnja u skupini liječenoj supkutanom formulacijom lijeka MabThera bile su najčešće tijekom prvoga ciklusa supkutane primjene (2. ciklus), a zatim tijekom drugog ciklusa, te se incidencija kod sljedećih injekcija smanjivala. Slični događaji primijećeni su i u ispitivanju provedenom u bolesnika s KLL-om pod nazivom SAWYER (BO25341), gdje su prijavljeni u do 42% bolesnika u skupini liječenoj formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Najčešće lokalne kožne reakcije bile su eritem na mjestu injekcije (26%), bol na mjestu injekcije (16%) i oticanje na mjestu injekcije (5%). U dva su se bolesnika u ispitivanju SAWYER javile lokalne kožne reakcije stupnja 3 (eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije i oticanje na mjestu injekcije).

Nuspojave prijavljene pri uporabi formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu

Rizik od akutnih reakcija povezanih s primjenom supkutane formulacije lijeka MabThera ocijenjen je u trima kliničkim ispitivanjima: SparkThera i SABRINA (dva ispitivanja provedena u bolesnika s NHL-om) te SAWYER (ispitivanje provedeno u bolesnika s KLL-om).

U ispitivanju SABRINA, teške reakcije povezane s primjenom ($\geq$ stupnja 3) prijavljene su u dva bolesnika (2%) nakon primjene formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu. Ti su događaji bili osip na mjestu injekcije 3. stupnja i suha usta.

U ispitivanju SparkThera nisu prijavljene teške reakcije povezane s primjenom.

U ispitivanju SAWYER (BO25341), teške reakcije povezane s primjenom ($\geq$ stupnja 3) prijavljene su u četiri bolesnika (5%) nakon primjene supkutane formulacije lijeka MabThera. Ti su događaji bili trombocitopenija stupnja 4 te anksioznost, eritem na mjestu injekcije i urtikarija stupnja 3.

Nuspojave prijavljene kod primjene formulacije lijeka MabThera za intravensku primjenu

Iskustva s primjenom u ne-Hodgkinovu limfomu i kroničnoj limfocitnoj leukemiji

Ukupan sigurnosni profil lijeka MabThera u liječenju ne-Hodgkinova limfoma i KLL-a temelji se na podacima o bolesnicima koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Ti su bolesnici liječeni lijekom MabThera u monoterapiji (početno liječenje ili terapija održavanja nakon početnog liječenja) ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika liječenih lijekom MabThera bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se u većine bolesnika pojavile pri prvoj infuziji. Incidencija simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjuje u sljedećim infuzijama te nakon osam doza lijeka MabThera iznosi manje od 1%.

Infekcije (pretežno bakterijske i virusne) nastupile su tijekom kliničkih ispitivanja u približno 30-55% bolesnika s NHL-om te u 30-50% bolesnika tijekom kliničkog ispitivanja bolesnika s KLL-om.

Najčešće prijavljene ili opažene ozbiljne nuspojave na lijek bile su:

- reakcije povezane s infuzijom (uključujući sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora), vidjeti dio 4.4
- infekcije, vidjeti dio 4.4
- kardiovaskularni poremećaji, vidjeti dio 4.4.

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s NHL-om i KLL-om koji su lijek MabThera primali kao monoterapiju/terapiju održavanja ili u kombinaciji s kemoterapijom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije, virusne infekcije, *bronhitis	sepsa, *upala pluća, *febrilna infekcija, *herpes zoster, *infekcija dišnog sustava, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, *akutni bronhitis, *sinusitis, hepatitis B ¹		ozbiljna virusna infekcija ² , upala pluća uzrokovana <i>Pneumocystis jirovecii</i>	progresivna multifokalna leukoencefalopatija	enterovirusni meningoencefalitis ^{2, 3}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, *febrilna neutropenija, *trombocitopenija	anemija, *pancitopenija, *granulocitopenija	poremećaji koagulacije, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija		prolazno povećanje serumske razine IgM-a ⁴	odgođena neutropenija ⁴
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije povezane s infuzijom ⁵ , angioedem	preosjetljivost		anafilaksija	sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina ⁵ , serumska bolest	akutna reverzibilna trombocitopenija povezana s infuzijom ⁵

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, smanjenje težine, periferni edem, edem lica, povećana razina LDH-a, hipokalcijemija				
Psihijatrijski poremećaji			depresija, nervoza			
Poremećaji živčanog sustava		parestezija, hipoestezija, agitacija, nesanica, vazodilatacija, omaglica, anksioznost	disgeuzija		periferna neuropatija, paraliza facijalnog živca ⁶	kranijalna neuropatija, gubitak drugih osjeta ⁶
Poremećaji oka		poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis			težak gubitak vida ⁶	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, bol u ušima				gubitak sluha ⁶
Srčani poremećaji		⁺ infarkt miokarda ^{5, 7} , ⁺ aritmija, ⁺ fibrilacija atrija, tahikardija, ⁺ srčani poremećaj	⁺ zatajenje lijeve kljetke, ⁺ supraventrikular na tahikardija, ⁺ ventrikularna tahikardija, ⁺ angina, ⁺ ishemija miokarda, bradikardija	teški srčani poremećaji ^{5, 7}	zatajenje srca ^{5, 7}	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija			vaskulitis (pretežno kutani), leukocitoklastič ni vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam ⁵ , bolest dišnog sustava, bol u prsima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis	astma, obliterirajući bronhiolitis, plućni poremećaj, hipoksija	intersticijska bolest pluća ⁸	zatajenje dišnog sustava ⁵	infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljevanje, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, konstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla	povećanje abdomena		gastrointestinalna perforacija ⁸	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip, ⁺ alopecija	urtikarija, znojenje, noćno znojenje, ⁺ poremećaj kože			teške bulozne kožne reakcije, Stevens-Johnso nov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) ⁸	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		hipertoniya, mialgija, artralgiya, bol u leđima, bol u vratu, bol				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega ⁵	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, astenija, glavobolja	bol u predjelu tumora, navale crvenila, malaksalost, sindrom prehlade, ⁺ umor, ⁺ drhtavica, ⁺ zatajenje više organa ⁵	bol na mjestu infuzije			
Pretrage	smanjene razine IgG-a					

Za svaku se nuspojavu izračun učestalosti temelji na reakcijama svih stupnjeva težine (od blagih do teških), osim za nuspojave označene znakom „+“, za koje se izračun učestalosti temelji samo na teškim reakcijama (stupanj ≥ 3 prema općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena tijekom ispitivanja.

¹ Uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost se temelji na R-FC režimu u relapsirajućem/refraktornom KLL-u.

² Vidjeti i dio o infekcijama u nastavku.

³ Primijećeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

⁴ Vidjeti i dio o hematološkim nuspojavama u nastavku.

⁵ Vidjeti i dio o reakcijama povezanim s infuzijom u nastavku. Rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom.

⁶ Znakovi i simptomi kranijalne neuropatije. Pojavili su se u različito vrijeme do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja lijekom MabThera.

⁷ Primijećeno najčešće u bolesnika s prethodnim srčanim poremećajima i/ili kardiotskičnom kemoterapijom i najčešće vezano uz reakcije povezane s infuzijom.

⁸ Obuhvaća slučajeve sa smrtnim ishodom.

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

Znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije povezane s infuzijom prijavljeni su u više od 50% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali formulaciju lijeka MabThera za intravensku primjenu, a uglavnom su primijećeni za vrijeme prve infuzije, obično tijekom prvih sat ili dva. Simptomi su najčešće obuhvaćali vrućicu, zimicu i tresavicu. Ostali simptomi obuhvaćali su navale crvenila, angioedem, bronhospazam, povraćanje, mučninu, urtikariju/osip, umor, glavobolju, iritaciju grla, rinitis, svrbež, bol, tahikardiju, hipertenziju, hipotenziju, dispneju, dispepsiju, asteniju te obilježja sindroma lize tumora. Teške reakcije povezane s infuzijom (npr. bronhospazam i hipotenzija) pojavile su se u najviše 12% slučajeva. Dodatne reakcije prijavljene u nekim slučajevima bile su infarkt miokarda, fibrilacija atriya, plućni edem i akutna reverzibilna trombocitopenija. Pogoršanja već postojećih srčanih bolesti, npr. angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca, ili teški srčani poremećaji (zatajenje srca, infarkt miokarda, fibrilacija atriya), plućni edem, višeorgansko zatajenje, sindrom lize tumora, sindrom otpuštanja citokina, zatajenje bubrega i zatajenje dišnog sustava prijavljeni su s manjom ili nepoznatom učestalošću. Incidencija pojave simptoma povezanih s infuzijom znatno se smanjila u narednim intravenskim infuzijama te je do osmog ciklusa terapije koja je sadržavala lijek MabThera iznosila < 1%.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

MabThera uzrokuje depleciju B-stanica u oko 70-80% bolesnika, ali se povezuje sa smanjenom razinom serumskih imunoglobulina samo kod malog broja bolesnika.

Lokalizirane infekcije kandidom te herpes zoster u randomiziranim su ispitivanjima prijavljeni s većom incidencijom u skupinama koje su primale lijek MabThera. Teške infekcije prijavljene su u oko 4% bolesnika liječenih monoterapijom lijeka MabThera. Tijekom terapije održavanja lijekom MabThera u trajanju do 2 godine primijećena je veća sveukupna učestalost infekcija, uključujući infekcije stupnja 3 i 4, u usporedbi s opservacijskom skupinom. Nije zabilježena kumulativna toksičnost u smislu infekcija prijavljenih tijekom dvogodišnje terapije. Nadalje, tijekom liječenja lijekom MabThera prijavljene su druge ozbiljne virusne infekcije, bilo da se radi o novima, reaktivaciji ili egzacerbaciji postojećih infekcija, od kojih su neke imale smrtni ishod. Većina je bolesnika primala lijek MabThera u kombinaciji s kemoterapijom ili u sklopu presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Primjeri takvih ozbiljnih virusnih infekcija su infekcije izazvane herpes virusima (citomegalovirus, varicela zoster virus i herpes simpleks virus), JC virusom (PML), enterovirusom (meningoencefalitis) te virusom hepatitisa C (vidjeti dio 4.4). Slučajevi PML-a sa smrtnim ishodom koji su se pojavili nakon progresije bolesti i ponovnog liječenja prijavljeni su i u kliničkim ispitivanjima. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, većina njih u bolesnika koji su primali lijek MabThera u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom. U bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om incidencija hepatitisa B infekcije stupnja 3/4 (reaktivacija i primarna infekcija) iznosila je 2% kod primjene R-FC terapije u odnosu na 0% kod primjene FC terapije. Progresija Kaposijeva sarkoma primijećena je u bolesnika izloženih lijeku MabThera koji su imali Kaposijev sarkom prije početka liječenja. Ovi su se slučajevi pojavili kod liječenja u neodobrenim indikacijama, a većina je bolesnika bila HIV pozitivna.

Hematološke nuspojave

U kliničkim ispitivanjima primjene lijeka MabThera u monoterapiji kroz 4 tjedna hematološki poremećaji su se pojavili u manjeg broja bolesnika i obično su bili blagi i reverzibilni. Teška neutropenija (stupanj 3/4) prijavljena je u 4,2%, anemija u 1,1%, a trombocitopenija u 1,7% bolesnika. Tijekom terapije održavanja lijekom MabThera u trajanju do najviše 2 godine leukopenija (5% u odnosu na 2%, stupanj 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stupanj 3/4) su prijavljene učestalije nego u opservacijskoj skupini. Incidencija trombocitopenije bila je niska (< 1%, stupanj 3/4) i nije se razlikovala između dviju skupina. Za vrijeme liječenja u ispitivanjima lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom obično su s većom učestalošću u usporedbi s primjenom samo kemoterapije prijavljene: leukopenija stupnja 3/4 (R-CHOP 88% naspram CHOP 79%; R-FC 23% naspram FC 12%), neutropenija stupnja 3/4 (R-CVP 24% naspram CVP 14%; R-CHOP 97% naspram CHOP 88%; R-FC 30% naspram FC 19% kod prethodno neliječenog KLL-a), pancitopenija stupnja 3/4 (R-FC 3% naspram FC 1% kod prethodno neliječenog KLL-a). Međutim, veća incidencija neutropenije u bolesnika liječenih lijekom MabThera i kemoterapijom nije bila povezana s većom incidencijom infekcija i infestacija u usporedbi s bolesnicima liječenima samo kemoterapijom. Ispitivanjima lijeka MabThera u formulaciji za intravensku primjenu kod prethodno neliječenog i relapsirajućeg/refraktornog KLL-a utvrdilo se da je u do 25% bolesnika koji su primali R-FC neutropenija bila produljena (definirano kao broj neutrofila koji je ostao niži od $1 \times 10^9/l$ između 24. i 42. dana od posljednje doze) ili se pojavila kasnije (definirano kao broj neutrofila niži od $1 \times 10^9/l$ nakon više od 42 dana od posljednje doze u bolesnika koji ranije nisu imali produljenu neutropeniju ili u onih koji su se oporavili prije 42. dana) nakon liječenja lijekom MabThera u kombinaciji s FC-om. Nije prijavljena različita incidencija anemije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva odgođene neutropenije koja se pojavila nakon više od četiri tjedna od posljednje infuzije lijeka MabThera. U ispitivanju prve linije liječenja KLL-a, bolesnici u stadiju C bolesti prema Binetovoj klasifikaciji koji su primali R-FC imali su više nuspojava u usporedbi s onima koji su primali FC (R-FC 83% u odnosu na FC 71%). U ispitivanju kod relapsirajućeg/refraktornog KLL-a trombocitopenija stupnja 3/4 prijavljena je u 11% bolesnika u skupini koja je primala R-FC u usporedbi s 9% bolesnika u skupini koja je primala FC.

U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u bolesnika s Waldenstromovom makroglobulinemijom primijećena su prolazna povećanja serumske razine IgM-a nakon početka liječenja, što može biti povezano s hiperviskoznošću i srodnim simptomima. Prolazno povećanje razine IgM-a obično se vratilo barem na početnu razinu u roku od 4 mjeseca.

Kardiovaskularne nuspojave

Kardiovaskularne reakcije tijekom kliničkih ispitivanja monoterapije lijekom MabThera prijavljene su u 18,8% bolesnika, pri čemu su najčešće reakcije bile hipotenzija i hipertenzija. Prijavljeni su i slučajevi aritmije stupnja 3 ili 4 (uključujući ventrikularnu i supraventrikularnu tahikardiju) te angine pectoris za vrijeme infuzije. Tijekom terapije održavanja incidencija srčanih poremećaja stupnja 3/4 bila je slična u bolesnika liječenih lijekom MabThera i onih u opservacijskoj skupini. Srčani događaji su prijavljeni kao ozbiljne nuspojave (uključujući fibrilaciju atriya, infarkt miokarda, zatajenje lijeve klijetke i ishemiju miokarda) u 3% bolesnika liječenih lijekom MabThera u usporedbi s < 1% bolesnika u opservacijskoj skupini. U ispitivanjima primjene lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom incidencija pojave srčanih aritmija stupnja 3 i 4, uglavnom supraventrikularnih aritmija kao što su tahikardija i undulacija/fibrilacija atriya, bila je veća u skupini liječenoj kombinacijom R-CHOP (14 bolesnika, 6,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala CHOP (3 bolesnika, 1,5%). Sve su se te aritmije pojavile vezano uz infuziju lijeka MabThera ili su bile povezane s predisponirajućim stanjima kao što su vrućica, infekcija, akutni infarkt miokarda ili postojeća bolest dišnog i kardiovaskularnog sustava. Nisu zamijećene razlike između skupina koje su primale R-CHOP odnosno CHOP s obzirom na incidenciju drugih srčanih poremećaja stupnja 3 i 4, uključujući zatajenje srca, bolesti miokarda i manifestacije koronarne arterijske bolesti. Kod KLL-a je ukupna incidencija srčanih poremećaja stupnja 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 3% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (4% R-FC, 4% FC).

Dišni sustav

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, neki sa smrtnim ishodom.

Neurološki poremećaji

Tijekom razdoblja liječenja (razdoblje uvodnog liječenja koje se sastojalo od primjene R-CHOP tijekom najviše osam ciklusa) četvero bolesnika (2%) iz R-CHOP skupine, svi s kardiovaskularnim faktorima rizika, doživjelo je cerebrovaskularnu tromboemboliju tijekom prvog ciklusa liječenja. Nije bilo razlika u učestalosti drugih tromboembolijskih događaja među liječenim skupinama. Nasuprot tome, u CHOP skupini su tri bolesnika (1,5%) doživjela cerebrovaskularne događaje, i to u razdoblju praćenja nakon liječenja. Kod KLL-a je ukupna incidencija poremećaja živčanog sustava stupnja 3 ili 4 bila niska i u ispitivanju prve linije liječenja (4% R-FC, 4% FC) i u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (3% R-FC, 3% FC).

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

Probavni poremećaji

U bolesnika koji su primali lijek MabThera za liječenje ne-Hodgkinova limfoma (NHL) zabilježene su gastrointestinalne perforacije, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. U većini tih slučajeva MabThera je primijenjena u kombinaciji s kemoterapijom.

Razine IgG-a

U kliničkom ispitivanju terapije održavanja lijekom MabThera u relapsirajućem/refraktornom folikularnom limfomu, medijan vrijednosti IgG-a nakon početne terapije bio je ispod donje granice normalnih vrijednosti (< 7 g/l) i u opservacijskoj skupini i u skupini koja je primala lijek MabThera. U opservacijskoj se skupini medijan vrijednosti IgG-a potom povisio iznad donje granice normalnih vrijednosti, dok je u skupini koja je primala lijek MabThera ostao nepromijenjen. Udio bolesnika s razinom IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je oko 60% u skupini koja je primala lijek MabThera tijekom cjelokupnog dvogodišnjeg razdoblja liječenja, dok se u opservacijskoj skupini smanjio (36% nakon 2 godine).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Podskupine bolesnika – monoterapija lijekom MabThera

Starije osobe (65 i više godina):

Incidencija nuspojava svih stupnjeva i nuspojava na lijek stupnja 3/4 bila je slična u starijih bolesnika i mlađih bolesnika (ispod 65 godina).

Prošireni tumori:

U bolesnika s proširenim tumorima incidencija nuspojava stupnja 3/4 bila je veća nego u bolesnika bez proširenih tumora (25,6% naspram 15,4%). Incidencija nuspojava na lijek bilo kojeg stupnja bila je slična u tim dvjema skupinama.

Ponovno liječenje:

Postotak bolesnika koji su prijavili nuspojave na lijek nakon ponovnog liječenja dodatnim ciklusima lijeka MabThera bio je sličan postotku bolesnika koji su prijavili nuspojave nakon početnog liječenja (nuspojave na lijek svih stupnjeva i nuspojave stupnja 3/4).

Podskupine bolesnika – liječenje lijekom MabThera u kombinaciji

Starije osobe (65 i više godina)

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja u ljudi dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom većih doza intravenske formulacije lijeka MabThera. Najviša do sada ispitivana intravenska doza lijeka MabThera u ljudi iznosi 5000 mg (2250 mg/m²), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze u bolesnika s KLL-om. Nisu uočeni dodatni sigurnosni signali.

U bolesnika u kojih dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pomno ih nadzirati.

U ispitivanju SABRINA (BO22334), u kojem se ispitivala formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu kod NHL-a, u tri je bolesnika intravenskim putem slučajno primijenjena formulacija za supkutanu primjenu u dozi koja je sadržavala najviše 2780 mg rituksimaba, ali nisu zabilježeni štetni učinci.

Bolesnike u kojih dođe do predoziranja ili medikacijske pogreške kod primjene lijeka MabThera treba pažljivo nadzirati.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je pet slučajeva predoziranja lijekom MabThera. Za tri slučaja nije prijavljena nijedna nuspojava. Dvije prijavljene nuspojave odnosile su se na simptome nalik gripi pri dozi od 1,8 g rituksimaba te na zatajenje dišnog sustava sa smrtnim ishodom pri dozi od 2 g rituksimaba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka; ATK oznaka: L01FA01

Formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu sadrži rekombinantnu humanu hijaluronidazu (rHuPH20), enzim koji se koristi za povećanje disperzije i apsorpcije istodobno primijenjenih lijekova kada se oni primjenjuju supkutano.

Mehanizam djelovanja

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

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

Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunološkog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Također se pokazalo da vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze.

Farmakodinamički učinci

Broj perifernih B-stanica nakon primjene prve doze lijeka MabThera smanjio se ispod granice normale. U bolesnika liječenih zbog hematoloških zloćudnih bolesti obnova B-stanica počela je unutar 6 mjeseci od liječenja te su se vratile na normalnu razinu unutar 12 mjeseci nakon završetka liječenja, iako u nekih bolesnika to može trajati dulje (do medijana vremena obnove od 23 mjeseca nakon uvodnog liječenja). U oboljelih od reumatoidnog artritisa uočena je trenutna deplecija B-stanica u perifernoj krvi nakon dvije infuzije od 1000 mg lijeka MabThera u razmaku od 14 dana. Broj B-stanica u perifernoj krvi počinje se povećavati od 24. tjedna, a dokaz repopulacije stanica u većine se bolesnika zamjećuje do 40. tjedna, pri monoterapiji lijekom MabThera i u kombinaciji s metotreksatom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u liječenju kronične limfocitne leukemije

U bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om provedeno je dvodijelno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze Ib s paralelnim skupinama (SAWYER BO25341) radi ocjenjivanja neinferiornosti farmakokinetičkog profila te djelotvornosti i sigurnosti lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu u kombinaciji s kemoterapijom.

Cilj 1. dijela ispitivanja bio je odabrati dozu supkutane formulacije lijeka MabThera koja će dovesti do usporedivih vrijednosti C_{trough} lijeka MabThera u serumu kao i intravenska formulacija. Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 64 bolesnika s KLL-om, koji su bili uključeni u bilo kojem trenutku prije 5. ciklusa liječenja intravenskom formulacijom lijeka MabThera u kombinaciji s kemoterapijom. Za 2. dio ispitivanja odabrana je doza supkutane formulacije lijeka MabThera od 1600 mg.

Cilj 2. dijela ispitivanja bio je utvrditi neinferiornost opaženih vrijednosti C_{trough} kod primjene odabrane doze supkutane formulacije lijeka MabThera i referentne doze intravenske formulacije lijeka MabThera. Ukupno je 176 bolesnika s KLL-om bilo randomizirano u sljedeće dvije terapijske skupine:

- MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu (n=88): u 1. ciklusu primjenjivala se intravenska formulacija lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s kemoterapijom, a zatim se u sljedećim ciklusima (2. – 6.) primjenjivala formulacija lijeka MabThera za supkutanu primjenu u dozi od 1600 mg u kombinaciji s kemoterapijom.
- MabThera u formulaciji za intravensku primjenu (n=88): u 1. ciklusu primjenjivala se intravenska formulacija lijeka MabThera u dozi od 375 mg/m² u kombinaciji s kemoterapijom, nakon čega je uslijedilo do 5 ciklusa liječenja formulacijom lijeka MabThera za intravensku primjenu u dozi od 500 mg/m² u kombinaciji s kemoterapijom.

U Tablici 2 prikazane su stope odgovora prema analizi podataka o 176 bolesnika u 2. dijelu ispitivanja SAWYER.

Tablica 2 Rezultati za djelotvornost u ispitivanju SAWYER (BO25341) (populacija predviđena za liječenje)

		2. dio N = 176	
		Rituksimab, intravenska formulacija (n = 88)	Rituksimab, supkutana formulacija (n = 88)
ORR ^a	Procjena jednim brojem	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	95% CI	[70,9%; 88,3%]	[76,1%; 91,9%]
CRR ^a	Procjena jednim brojem	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	95% CI	[22,3%; 42,6%]	[18,3%; 37,8%]
PFS ^b	Udio bolesnika s događajem PFS-a	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	95% CI	0,76 [0,47%; 1,23%]	

ORR – stopa ukupnog odgovora (engl. *Overall Response Rate*)

CRR – stopa potpunog odgovora (engl. *Complete Response Rate*)

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*) (udio bolesnika s događajem: progresija/relaps bolesti ili smrt zbog bilo kojeg uzroka)

^a – pri posjetu radi praćenja u 3. mjesecu (2. dio)

^b – u trenutku provođenja završne analize (medijan praćenja: 53 mjeseca)

Sveukupno su rezultati potvrdili da supkutana formulacija lijeka MabThera u dozi od 1600 mg ima profil koristi/rizika usporediv s profilom intravenske formulacije lijeka MabThera u dozi od 500 mg/m².

Imunogenost

Podaci iz razvojnog programa formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu pokazuju da je nastanak antitijela na rituksimab nakon supkutane primjene usporediv s onim primijećenim nakon intravenske primjene. U ispitivanju SAWYER (BO25341), incidencija liječenjem izazvanog/prospješenog stvaranja antitijela na rituksimab bila je slična u obje liječene skupine: 15% u skupini liječenoj intravenskom formulacijom te 12% u skupini koja je primala supkutanu formulaciju. Incidencija liječenjem izazvanog/prospješenog stvaranja antitijela na rHuPH20, koja se određivala

samo u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom, iznosila je 12%. Nijedan od bolesnika s pozitivnim nalazom antitijela na rHuPH20 nije bio pozitivan na neutralizirajuća antitijela.

Klinički značaj razvoja antitijela na rituksimab ili antitijela na rHuPH20 nakon liječenja formulacijom lijeka MabThera za supkutanu primjenu nije poznat. Prisutnost antitijela na rituksimab ili rHuPH20 nije imala utjecaja na sigurnost, djelotvornost ni farmakokinetiku lijeka MabThera.

Klinička djelotvornost i sigurnost MabThera koncentrata za otopinu za infuziju u liječenju KLL-a

U dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja ukupno je 817 prethodno neliječenih bolesnika i 552 bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om randomizirano da primaju FC kemoterapiju (fludarabin 25 mg/m², ciklofosamid 250 mg/m², prva tri dana) svaka 4 tjedna kroz 6 ciklusa, ili lijek MabThera u kombinaciji s FC kemoterapijom (R-FC). MabThera se primjenjivala u dozi od 375 mg/m² u prvom ciklusu jedan dan prije kemoterapije i u dozi od 500 mg/m² prvog dana svakog sljedećeg ciklusa. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja relapsirajućeg/refraktornog KLL-a ako su prethodno liječeni monoklonskim antitijelima, ili ako nisu odgovorili (nisu postigli djelomičnu remisiju tijekom najmanje šest mjeseci) na fludarabin ili bilo koji nukleozidni analog. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je ukupno 810 bolesnika (403 R-FC, 407 FC) u ispitivanju prve linije liječenja (Tablica 2a i Tablica 2b) i 552 bolesnika (276 R-FC, 276 FC) u ispitivanju relapsirajuće/refraktorne bolesti (Tablica 3).

U ispitivanju u prvoj liniji liječenja, nakon medijana promatranja od 48,1 mjeseca, medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 55 mjeseci u R-FC skupini i 33 mjeseca u FC skupini ($p < 0,0001$, log-rang test). Analiza ukupnog preživljenja pokazala je značajnu korist R-FC terapije u odnosu na primjenu samo FC kemoterapije ($p = 0,0319$, log-rang test) (Tablica 2a). Korist u smislu PFS-a dosljedno se opažala u većini podskupina bolesnika analiziranih prema početnom riziku bolesti (Binet stadiji A-C) (Tablica 2b).

Tablica 2a Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije
Pregled rezultata djelotvornosti za lijek MabThera + FC u odnosu na samo FC
(medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Ukupno preživljenje	ND	ND	0,0319	27%
Preživljenje bez događaja	31,3	51,8	<0,0001	44%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.p.
CR stope	16,9%	36,0%	<0,0001	n.p.
Trajanje odgovora*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Vrijeme do novog liječenja	47,2	69,7	<0,0001	42%

Stopa odgovora i CR stope analizirane su uz pomoć hi-kvadrat testa. ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo

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

**: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Tablica 2b Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije
Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema Binetovom stadiju (ITT populacija) – medijan vremena promatranja je 48,1 mjesec

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

CI: interval pouzdanosti

U ispitivanju relapsirajućeg/refraktornog KLL-a medijan preživljenja bez progresije bolesti (primarna mjera ishoda) bio je 30,6 mjeseci u skupini R-FC i 20,6 mjeseci u skupini FC ($p = 0,0002$, log-rang test). Korist u smislu PFS-a bila je uočena u gotovo svim podskupinama bolesnika analiziranim prema početnom riziku bolesti. Prijavljeno je blago, ali ne značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u R-FC skupini u usporedbi s FC skupinom.

Nema dostupnih farmakokinetičkih/kliničkih podataka o bolesnicima s refraktornom ili relapsirajućom bolešću.

Tablica 3 Liječenje relapsirajuće/refraktorne kronične limfocitne leukemije – pregled rezultata djelotvornosti za lijek MabThera + FC u odnosu na samo FC (medijan vremena promatranja je 25,3 mjeseca)

Parametar djelotvornosti	Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do pojave događaja (mjeseci)			Smanjenje rizika
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	log-rang p-vrijednost	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Ukupno preživljenje	51,9	ND	0,2874	17%
Preživljenje bez događaja	19,3	28,7	0,0002	36%
Stopa odgovora (CR, nPR, ili PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.p.
CR stope	13,0%	24,3%	0,0007	n.p.
Trajanje odgovora*	27,6	39,6	0,0252	31%
Preživljenje bez bolesti (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Vrijeme do novog liječenja KLL-a	34,2	ND	0,0024	35%

Stopa odgovora i CR stope analizirane su uz pomoć hi-kvadrat testa.

*: primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR, nPR ili PR; ND: nije dostignuto; n.p.: nije primjenjivo

** : primjenjivo samo za bolesnike koji su postigli CR

Rezultati iz ostalih ispitivanja u kojima se primjenjivala MabThera u kombinaciji s drugim kemoterapijskim protokolima (uključujući CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin i kladribin) u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i/ili bolesnika s relapsirajućim/refraktornim KLL-om također su pokazali visoke stope ukupnog odgovora i korist liječenja u smislu stopa PFS-a, iako s nešto višom toksičnošću (posebno mijelotoksičnošću). Ova ispitivanja podupiru primjenu lijeka MabThera s bilo kojom kemoterapijom.

Podaci o približno 180 bolesnika prethodno liječenih lijekom MabThera pokazali su kliničku korist liječenja (uključujući CR) i podupiru ponovno liječenje lijekom MabThera.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

MabThera u fiksnoj dozi od 1600 mg primjenjivala se supkutano tijekom 5 ciklusa u 4-tjednim intervalima, nakon prvog ciklusa liječenja formulacijom lijeka MabThera za intravensku primjenu, u kombinaciji s kemoterapijom (fludarabin i ciklofosamid, FC) u prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om. Serumski C_{max} lijeka MabThera u 6. ciklusu bio je niži u skupini liječenoj supkutanom formulacijom nego u onoj koja je primala intravensku formulaciju: geometrijske srednje vrijednosti (CV%) iznosile su 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ odnosno 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$, uz omjer geometrijskih srednjih vrijednosti ($C_{max, s.c.}/C_{max, i.v.}$) 0,719 (90% CI: 0,653; 0,792). Geometrijska srednja vrijednost t_{max} u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka MabThera iznosila je približno 3 dana, dok je t_{max} u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka MabThera nastupio na kraju ili pri kraju infuzije. Geometrijska srednja vrijednost $C_{through}$ (CV%) u 5. ciklusu (prije primjene doze u 6. ciklusu) bila je veća u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka MabThera nego u onoj koja je primala intravensku formulaciju: 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) naspram 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9), uz prilagođen omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [90% CI] od 1,53 [1,27 – 1,85]. Slično tome, geometrijska srednja vrijednost AUC-a (CV%) u 6. ciklusu bila je veća među bolesnicima liječenima supkutanom formulacijom nego onima koji su primala intravensku formulaciju: 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ (34,2) naspram 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ (32,8), uz prilagođen omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [90% CI] od 1,10 [0,98 – 1,24].

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka iz ispitivanja BO25341 (SAWYER) procijenjeno je da apsolutna bioraspodjeljivost iznosi 68,4%.

Distribucija/eliminacija

Procijenjen poluvijek supkutane formulacije lijeka MabThera od 1600 mg iznosi 30 dana, procijenjen klirens 0,22 l/dan, a volumen distribucije u središnjem odjeljku 4,65 l.

Posebne populacije

Kao što je i uobičajeno za monoklonska antitijela, farmakokinetički parametri rituksimaba ovisili su o površini tijela. Svi parametri za klirens i volumen povećavali su se s površinom tijela. Osim toga, središnji volumen bio je nešto manji (9%) u žena nego u muškaraca. Parametri apsorpcije supkutane formulacije smanjivali su se s povećanjem ITM-a. Uvjetne simulacije koje su sažeto prikazale utjecaj svih parametara koji ovise o veličini tijela na izloženost rituksimabu pokazale su da iako primjena fiksne supkutane doze dovodi do većih razlika u izloženosti (C_{trough} i AUC_{τ}) između ispitanika male i onih velike veličine tijela u usporedbi s intravenskim dozama prilagođenima tjelesnoj težini, supkutana primjena fiksne doze omogućuje održavanje vrijednosti C_{trough} i AUC_{τ} kod svih veličina tijela na razinama koje nisu niže od onih koje se postižu intravenskim dozama, čime se omogućuje postizanje ciljane zasićenosti koja je najmanje jednaka onoj koja se postiže intravenskom primjenom. U ispitanika tjelesne težine > 90 kg, vrijednosti C_{trough} bile su iste kod intravenskog i supkutanog režima liječenja. U ispitanika tjelesne težine 60 – 90 kg i < 60 kg, prosječne vrijednosti C_{trough} nakon intravenske primjene bile su približno 16% odnosno 34% niže nego nakon supkutane primjene. Slično tome, vrijednosti C_{trough} u ispitanika s velikom površinom tijela (gornja trećina) bile su jednake kod intravenskog i supkutanog režima liječenja. U ispitanika sa srednjom i malom površinom tijela (srednja i donja trećina), prosječne vrijednosti C_{trough} nakon intravenske primjene bile su približno 12% odnosno 26% niže nego nakon supkutane primjene.

Osim što ovisi o veličini tijela, vremenski uvjetovan klirens bio je viši u ispitanika s većom početnom veličinom tumora, što je u skladu s eliminacijom posredovanom vezivanjem za ciljno mjesto. Veća vrijednost vremenski uvjetovanog klirensa u ispitanika s većim opterećenjem bolešću doveo bi do niže početne izloženosti i duljeg vremena potrebnog za postizanje izloženosti jednake onoj koja se postiže u bolesnika s manjim opterećenjem bolešću.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja razvojne toksičnosti koja su provedena na makaki majmunima pri dozama do 100 mg/kg (primjena od 20. do 50. dana gestacije) nisu pokazala znakove toksičnosti za fetus koju bi uzrokovao rituksimab. Ipak, primijećena je o dozi ovisna farmakološka deplecija B-stanica u limfoidnim organima fetusa, koja se nastavila postnatalno i bila popraćena smanjenjem razine IgG-a u novorođenih životinja. Broj B-stanica u tih se životinja vratio na normalnu razinu unutar 6 mjeseci od rođenja te nije ugrozio reakciju na cijepljenje.

Nisu provedeni standardni testovi za ispitivanje mutagenosti jer takvi testovi nisu relevantni za ovu molekulu. Nisu provedena dugoročna istraživanja na životinjama kako bi se ustanovio kancerogeni potencijal rituksimaba.

Nisu provedena specifična istraživanja kojima bi se utvrdio učinak rituksimaba ili rHuPH20 na plodnost. U istraživanjima opće toksičnosti na makaki majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka niti ženki. Također, nisu primijećeni ni učinci rHuPH20 na kvalitetu sperme.

U istraživanjima embriofetalnog razvoja na miševima rHuPH20 je uzrokovao smanjenje tjelesne težine ploda te gubitak zametaka pri razinama sistemske izloženosti znatno većima od terapijske izloženosti u ljudi. Nema dokaza dismorfogeneze (tj. teratogeneze) kao posljedice sistemske izloženosti rHuPH20.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)
histidin
histidinklorid hidrat
 α,α -trehaloza dihidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu zamijećene inkompatibilnosti između lijeka MabThera u formulaciji za supkutanu primjenu i polipropilenskih ili polikarbonatnih materijala za štrcaljke kao ni igala za izvlačenje i injiciranje od nehrđajućeg čelika i polietilenskih „Luer cone“ čepova.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon prvog otvaranja

Kada se izvuče iz bočice u štrcaljku, otopina formulacije lijeka MabThera za supkutanu primjenu fizički je i kemijski stabilna 48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još 8 sati na temperaturi od 30°C i neizravnoj sunčevoj svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne namjerava primijeniti odmah, lijek treba pripremiti u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Vrijeme i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (bezbojno staklo tipa I) s butil gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plavom plastičnom *flip-off* kapicom koja sadrži 1600 mg/13,4 ml rituksimaba.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

MabThera je dostupna u sterilnim, jednokratnim apirogenim bočicama, bez konzervansa. Za pripremu lijeka MabThera upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku. Na bočicama se nalazi odvojiva naljepnica na kojoj su navedeni jačina, put primjene i indikacija. Tu naljepnicu treba prije primjene odlijepiti s bočice i zalijepiti na štrcaljku. Nužno je strogo se pridržavati sljedećih smjernica povezanih s uporabom i odlaganjem štrcaljki i drugih oštih medicinskih predmeta:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrijebiti.
- Sve upotrijebljene igle i štrcaljke treba odložiti u spremnik za oštre predmete (neprobojan spremnik za jednokratnu uporabu).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

EU/1/98/067/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. lipnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
SAD

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
SAD

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Koreja

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Neonkološke indikacije:

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

Informacije o lijeku

Karticu s upozorenjima za bolesnika

Kartica s upozorenjima za bolesnika za lijek MabThera u neonkološkim indikacijama mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Karticu uvijek treba nositi sa sobom i pokazati je svim zdravstvenim radnicima koji bolesnika liječe
- Upozorenje o riziku od infekcija i PML-a, uključujući simptome
- Bolesnici se trebaju obratiti svom liječniku ako se pojave simptomi

Kartica s upozorenjima za bolesnika mora se prije podjele usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

rituksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 10 mg/ml rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, polisorbat 80, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

EU/1/98/067/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

rituksimab

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

Bočica od 10 ml (10 mg/ml)

100 mg/10 ml

6. DRUGO

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

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
rituksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 10 mg/ml rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

EU/1/98/067/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

rituksimab

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

Bočica od 50 ml (10 mg/ml)

500 mg/50 ml

6. DRUGO

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

MabThera 1400 mg otopina za supkutanu injekciju

rituksimab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 1400 mg/11,7 ml rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)

histidin

histidinklorid hidrat

α,α -trehaloza dihidrat

metionin

polisorbat 80

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1400 mg/11,7 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

EU/1/98/067/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MabThera 1400 mg otopina za supkutanu injekciju

rituksimab

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1400 mg/11,7 ml

6. DRUGO

Podaci koji se moraju nalaziti na odvojivoj naljepnici

Lot

MabThera 1400 mg

rituksimab

1400 mg/11,7 ml

s.c. za ne-Hodgkinov limfom

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

MabThera 1600 mg otopina za supkutanu injekciju

rituksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 1600 mg/13,4 ml rituksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)

histidin

histidinklorid hidrat

α,α -trehaloza dihidrat

metionin

polisorbat 80

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1600 mg/13,4 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

EU/1/98/067/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MabThera 1600 mg otopina za supkutanu injekciju

rituksimab

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

1600 mg/13,4 ml

6. DRUGO

Podaci koji se moraju nalaziti na odvojivoj naljepnici

Lot

MabThera 1600 mg

rituksimab

1600 mg/13,4 ml

s.c. za kroničnu limfocitnu leukemiju

TEKST KARTICE S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA ZA NEONKOLOŠKE INDIKACIJE

<u>MabThera kartica s upozorenjima za bolesnike s neonkološkim bolestima</u> Zašto sam dobio ovu karticu? Ovaj lijek Vas može učiniti podložnijim infekcijama. U ovoj se kartici navodi: • što morate znati prije nego primite lijek MabThera • koji su znakovi infekcije • što trebate učiniti ako mislite da se možda razvija infekcija Na poledini kartice stoji i Vaše ime te ime i broj telefona Vašeg liječnika. Što trebam učiniti s ovom karticom? • Karticu uvijek nosite sa sobom – primjerice, u novčaniku ili u torbici. • Karticu pokažite svakom liječniku, medicinskoj sestri ili stomatologu koje posjećujete, a ne samo liječniku specijalistu koji Vam propisuje lijek MabThera. Karticu nosite sa sobom još 2 godine nakon što primite posljednju dozu lijeka MabThera. Naime, nuspojave se mogu pojaviti i mjesecima nakon liječenja. Kada ne smijem primiti lijek MabThera? Ne smijete primiti lijek MabThera ako imate aktivnu infekciju ili ozbiljne poteškoće s imunološkim sustavom. Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate ili ste ranije uzimali lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav, uključujući kemoterapiju.	Što još moram znati? MabThera rijetko može uzrokovati ozbiljnu infekciju mozga koja se naziva „progresivna multifokalna leukoencefalopatija“ ili PML. PML može biti smrtonosan. • Znakovi PML-a uključuju: - smetenost, gubitak pamćenja ili poteškoće s razmišljanjem - gubitak ravnoteže ili promjenu u načinu hoda ili govora - gubitak snage ili slabost na jednoj strani tijela - zamagljen vid ili gubitak vida Ako primijetite bilo što od navedenog, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Recite im i da se liječite lijekom MabThera. Gdje mogu pronaći više informacija? Za više informacija pročitajte uputu o lijeku MabThera. Datum početka liječenja i kontaktni podaci Datum posljednje infuzije: _____ Datum prve infuzije: _____ Ime bolesnika: _____ Ime liječnika: _____ Kontaktni podaci liječnika: _____ Kad posjećujete zdravstvenog radnika, obavezno sa sobom ponesite popis svih lijekova koje uzimate. Ako imate bilo kakvih pitanja o informacijama u ovoj kartici, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
---	--

Koji su znakovi razvoja infekcije? Pripazite na sljedeće moguće znakove infekcije: • stalnu vrućicu ili kašalj • gubitak tjelesne težine • bol koja nije posljedica ozljede • opće loše osjećanje ili bezvoljnost Ako primijetite bilo koji od tih znakova, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Recite im i da se liječite lijekom MabThera.	
---	--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

rituksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MabThera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek MabThera
3. Kako se primjenjuje lijek MabThera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek MabThera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MabThera i za što se koristi

Što je MabThera

MabThera sadrži djelatnu tvar „rituksimab“. To je vrsta proteina koji se naziva „monoklonskim protutijelom“. Veže se na površinu jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-limfociti“. Kada se rituksimab veže na površinu stanice, ona umire.

Za što se MabThera koristi

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

a) ne-Hodgkinova limfoma

Ne-Hodgkinov limfom je bolest limfnog tkiva (dijela imunološkog sustava) koja zahvaća jednu vrstu bijelih krvnih stanica zvanih B-limfociti.

MabThera se u odraslih može primjenjivati samostalno ili s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom“.

U odraslih bolesnika u kojih se liječenje pokaže djelotvornim, MabThera se može primjenjivati kao terapija održavanja tijekom 2 godine nakon završetka početnog liječenja.

U djece i adolescenata MabThera se primjenjuje u kombinaciji s „kemoterapijom“.

b) kronične limfocitne leukemije

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije u odraslih. Kronična limfocitna leukemija zahvaća određene limfocite, B-stanice, koje nastaju u koštanoj srži, a razvijaju se u limfnim čvorovima. Bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom imaju previše abnormalnih limfocita, koji se uglavnom nakupljaju u koštanoj srži i krvi. Bujanje tih abnormalnih B-limfocita uzrokuje simptome koje možda imate. MabThera u kombinaciji s kemoterapijom uništava te stanice koje se postupno uklanjaju iz tijela biološkim procesima.

c) reumatoidnog artritisa

MabThera se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je bolest zglobova. B-limfociti sudjeluju u nastanku nekih simptoma koje možda imate. MabThera se primjenjuje za liječenje reumatoidnog artritisa u osoba koje su već koristile neke druge lijekove, koji su prestali

djelovati, nisu djelovali dovoljno dobro, ili su uzrokovali nuspojave. MabThera se obično primjenjuje zajedno s drugim lijekom koji se zove metotreksat.

MabThera usporava oštećenje zglobova uzrokovano reumatoidnim artritisom i poboljšava sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Najbolji odgovor na lijek MabThera uočen je u bolesnika koji imaju pozitivan nalaz testa na reumatoidni faktor (RF) i/ili protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) u krvi. Oba su testa obično pozitivna u slučaju reumatoidnog artritisa te olakšavaju potvrdu dijagnoze.

d) granulomatoze s poliangitisom ili mikroskopskog poliangitisa

MabThera se u kombinaciji s kortikosteroidima primjenjuje za liječenje odraslih i djece u dobi od 2 i više godina s granulomatozom s poliangitisom (ranije se zvala Wegenerova granulomatoza) i mikroskopskim poliangitisom.

Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis su dva oblika upale krvnih žila koji uglavnom zahvaćaju pluća i bubrege, ali mogu zahvatiti i druge organe. B limfociti igraju ulogu u izazivanju tih bolesti.

e) običnog pemfigusa

MabThera se primjenjuje za liječenje bolesnika s umjerenim do teškim običnim pemfigusom. Obični pemfigus je autoimuna bolest koja uzrokuje stvaranje bolnih mjehura na koži i sluznici usta, nosa, grla i spolnih organa.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek MabThera

Nemojte primati lijek MabThera

- ako ste alergični na rituksimab, druge proteine slične rituksimabu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako trenutno imate tešku aktivnu infekciju
- ako imate oslabljen imunološki sustav
- ako imate teško zatajenje srca ili tešku nekontroliranu srčanu bolest i imate reumatoidni artritis, granulomatozu s poliangitisom, mikroskopski poliangitis ili obični pemfigus

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

Upozorenja i mjere opreza

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

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju hepatitisom. Naime, u nekim slučajevima MabThera može ponovno aktivirati hepatitis B, što u vrlo rijetkim slučajevima može biti smrtonosno. Liječnik će pažljivo nadzirati bolesnike koji su imali infekciju virusom hepatitisa B kako bi uočio moguće znakove infekcije.
- ako ste ikada imali srčane tegobe (poput angine pectoris, osjećaja lupanja srca ili zatajenja srca) ili dišne tegobe.

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek MabThera. Liječnik će Vas možda morati osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom MabThera.

Ovaj lijek sadrži 7,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 10 ml te 35,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 50 ml, što odgovara 0,7 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Također se obratite svom liječniku ako mislite da ćete u bliskoj budućnosti morati primiti neko cjepivo, uključujući ono koje je obavezno prije putovanja u druge zemlje. Neka se cjepiva ne smiju davati istodobno s lijekom MabThera ili nekoliko mjeseci nakon liječenja lijekom MabThera. Vaš će liječnik provjeriti morate li primiti neko cjepivo prije nego što primite lijek MabThera.

Imate li reumatoidni artritis, granulomatozu s poliangitisom, mikroskopski poliangitis ili obični pemfigus, obavijestite svog liječnika

- ako mislite da možda imate infekciju, čak i blagu, poput prehlade. MabThera utječe na stanice koje pomažu u borbi protiv infekcija pa stoga morate pričekati dok infekcija ne prođe prije nego što primite lijek MabThera. Također, recite liječniku ako ste u prošlosti imali puno infekcija ili ako imate tešku infekciju.

Djeca i adolescenti

Ne-Hodgkinov limfom

MabThera se može koristiti za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 mjeseci ili starijih koji imaju ne-Hodgkinov limfom, konkretno CD20 pozitivni difuzni B-velikostanični limfom, Burkittov limfom/Burkittovu leukemiju (akutnu leukemiju zrelih B-stanica) ili limfom nalik Burkittovu limfomu.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek ako ste Vi ili Vaše dijete mlađi od 18 godina.

Granulomatoza s poliangitisom ili mikroskopski poliangitis

MabThera se može primjenjivati za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 i više godina s granulomatozom s poliangitisom (koja se nekoć zvala Wegenerova granulomatoza) ili mikroskopskim poliangitisom. Nema mnogo informacija o primjeni lijeka MabThera u djece i adolescenata s drugim bolestima.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek ako ste Vi ili Vaše dijete mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i MabThera

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. To je važno jer MabThera može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Isto tako neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka MabThera.

Osobito je važno da kažete liječniku:

- ako uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka. Možda te lijekove nećete smjeti uzeti 12 sati prije primjene lijeka MabThera zato što nekim bolesnicima može pasti krvni tlak tijekom primjene lijeka MabThera.
- ako ste ikada uzimali lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav, kao što su kemoterapija ili lijekovi koji potiskuju imunološki sustav (imunosupresivi).

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek MabThera

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, o tome morate obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. To je potrebno zato što MabThera može proći kroz posteljicu i naškoditi djetetu.

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

MabThera se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Budući da dugoročni učinci na dojenčad nisu poznati, dojenje se iz predostrožnosti ne preporučuje tijekom liječenja lijekom MabThera i još 6 mjeseci nakon liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Mabthera sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 52,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 10 ml te 263,2 mg natrija u jednoj bočici od 50 ml.

To odgovara 2,6% (za bočicu od 10 ml) odnosno 13,2% (za bočicu od 50 ml) preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje lijek MabThera

Kako se MabThera primjenjuje

Lijek MabThera će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni te vrste lijekova.

Pažljivo će Vas nadzirati dok budete primali lijek kako bi uočili pojavu mogućih nuspojava.

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

Lijekovi koji se daju prije svake primjene lijeka MabThera

Prije nego primite lijek MabThera, primit ćete druge lijekove (premedikaciju) koji sprječavaju ili ublažavaju moguće nuspojave.

Koliko ćete lijeka primiti i koliko često

a) Bolesnici koji se liječe od ne-Hodgkinova limfoma

- *ako se liječite samo lijekom MabThera*
Lijek MabThera primat ćete jedanput na tjedan tijekom 4 tjedna. Ciklusi liječenja lijekom MabThera mogu se ponavljati.
- *ako se liječite lijekom MabThera u kombinaciji s kemoterapijom*
Lijek MabThera primit ćete istoga dana kao i kemoterapiju, koja se obično daje do 8 puta u razmacima od 3 tjedna.
- Ako dobro odgovorite na liječenje, možda ćete primiti lijek MabThera kao terapiju održavanja svaka 2 ili 3 mjeseca tijekom dvije godine. Liječnik to može promijeniti sukladno Vašem odgovoru na lijek.
- Ako imate manje od 18 godina, lijek MabThera primat ćete u kombinaciji s kemoterapijom. Lijek MabThera primit ćete najviše 6 puta tijekom razdoblja od 3,5 do 5,5 mjeseci.

b) Bolesnici koji se liječe od kronične limfocitne leukemije

Kada se liječite lijekom MabThera u kombinaciji s kemoterapijom, primit ćete infuziju lijeka MabThera nultog dana prvog ciklusa, a zatim prvog dana svakog sljedećeg ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Svaki ciklus traje 28 dana. Kemoterapiju treba dati nakon infuzije lijeka MabThera. Vaš liječnik će odlučiti trebate li primiti popratnu potpurnu terapiju.

c) Bolesnici koji se liječe od reumatoidnog artritisa

Svaki se ciklus liječenja sastoji od dvije odvojene infuzije koje se primaju u razmaku od 2 tjedna. Ciklusi liječenja lijekom MabThera mogu se ponavljati. Ovisno o znakovima i simptomima bolesti liječnik će odlučiti kada morate ponovo primiti lijek MabThera. To može biti i za nekoliko mjeseci.

d) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangitisom ili mikroskopskog poliangitisa

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

Ako imate 18 ili više godina i ako dobro odgovorite na liječenje, možda ćete primiti lijek MabThera kao terapiju održavanja. Lijek će se primijeniti u obliku 2 zasebne infuzije u razmaku od 2 tjedna, a zatim će se primjenjivati 1 infuzija svakih 6 mjeseci tijekom najmanje 2 godine. Ovisno o tome kako odgovorite na lijek, liječnik će Vam možda produljiti liječenje lijekom MabThera (do 5 godina).

e) **Bolesnici koji se liječe od običnog pemfigusa**

Svaki se ciklus liječenja sastoji od dvije zasebne infuzije koje se daju u razmaku od 2 tjedna. Ako dobro odgovorite na liječenje, možda ćete primati lijek MabThera za terapiju održavanja. U tom slučaju, lijek ćete primiti nakon 12 mjeseci i nakon 18 mjeseci od početnog liječenja, a zatim svakih 6 mjeseci prema potrebi ili Vaš liječnik može odrediti drukčije, ovisno o tome koliko dobro odgovorite na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su većinom blage do umjerene, ali neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. U rijetkim slučajevima neke od tih reakcija imale su smrtni ishod.

Reakcije na infuziju

Tijekom ili unutar prva 24 sata nakon infuzije može doći do vrućice, zimice i drhtavice. Rjeđe se u nekih bolesnika mogu pojaviti bol na mjestu infuzije, plikovi, svrbež, mučnina, umor, glavobolja, otežano disanje, povišen krvni tlak, piskanje pri disanju, nelagoda u grlu, natečenost jezika ili grla, svrbež ili curenje nosa, povraćanje, navale crvenila ili osjećaj lupanja srca, srčani udar ili malen broj krvnih pločica (trombocita). Ako imate srčanu bolest ili anginu pektoris, ove se reakcije mogu pogoršati. **Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji primjenjuje infuziju** ako se kod Vas ili Vašeg djeteta javi bilo koji od tih simptoma jer će infuziju možda trebati usporiti ili zaustaviti. Možda će Vam trebati dodatno liječenje, npr. antihistaminicima ili paracetamolom. Kada se ti simptomi povuku ili ublaže, infuzija se može nastaviti. Manje je vjerojatno da će se te reakcije pojaviti nakon druge infuzije. Liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom MabThera ako su te reakcije ozbiljne.

Infekcije

Odmah obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete dobijete znakove infekcije, uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, žareću bol prilikom mokrenja, slabost ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, smetnje pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida – ove nuspojave mogu biti posljedica vrlo rijetke i ozbiljne infekcije mozga, koja može završiti smrću (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)
- vrućicu, glavobolju i ukočen vrat, nekoordiniranost (ataksija), promjenu osobnosti, halucinacije, izmijenjeno stanje svijesti, napadaje ili komu – ove nuspojave mogu biti posljedica ozbiljne infekcije mozga (enterovirusni meningoencefalitis), koja može biti smrtonosna

Tijekom liječenja lijekom MabThera možda ćete biti podložniji infekcijama.

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

Ako se liječite od reumatoidnog artritisa, granulomatoze s poliangitisom, mikroskopskog poliangitisa ili običnog pemfigusa, ove ćete informacije naći i u Kartici za bolesnika koju Vam je dao liječnik.

Važno je da tu karticu nosite sa sobom i pokažete je svom partneru ili skrbniku.

Kožne reakcije

Vrlo rijetko mogu se razviti teške kožne reakcije s plikovima, koje mogu biti opasne po život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kapcima može se pojaviti crvenilo, često udruženo s mjehurićima, a moguća je i vrućica. **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od tih simptoma.**

Ostale nuspojave uključuju:

a) Bolesnici koji se liječe od ne-Hodgkinova limfoma ili kronične limfocitne leukemije

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

- bakterijske ili virusne infekcije, upala bronha (bronhitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica, sa ili bez vrućice, nizak broj krvnih pločica koje se zovu „trombociti“
- mučnina
- mjesta na vlasištu bez kose, zimica, glavobolja
- oslabljen imunitet – posljedica niskih razina protutijela zvanih „imunoglobulini“ (IgG) u krvi; imunoglobulini pomažu u zaštiti od infekcije

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije krvi (sepsa), upala pluća, herpes zoster, prehlada, infekcije bronha, gljivične infekcije, infekcije nepoznata uzroka, upala sinusa, hepatitis B
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), nizak broj svih krvnih stanica
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- povišena razina šećera u krvi, gubitak tjelesne težine, oticanje lica i tijela, povišene razine enzima „LDH“ u krvi, niske razine kalcija u krvi
- neuobičajeni osjeti na koži, kao što su utrnulost, trnci, bockanje, žarenje, osjećaj da nešto gmiže po koži, smanjen osjet dodira.
- nemir, teškoće s usnivanjem
- jako crvenilo u licu i na drugim dijelovima kože kao posljedica proširenja krvnih žila
- osjećaj omaglice ili tjeskobe
- pojačano suzenje, tegobe sa suznim kanalima, upala oka (konjunktivitis)
- zvonjava u ušima, bol u uhu
- srčane tegobe – kao što su srčani udar, nepravilni ili ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni tlak (pad krvnog tlaka osobito nakon podizanja u uspravan položaj)
- stezanje mišića u dišnim putovima koje uzrokuje piskanje pri disanju (bronhospazam), upala, nadražnost pluća, grla ili sinusa, nedostatak zraka, curenje iz nosa
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu, nadražnost ili pojava vriedova u grlu i ustima, otežano gutanje, zatvor, probavne tegobe
- poremećaji u prehrani, nedovoljan unos hrane koji dovodi do gubitka težine
- koprivnjača, pojačano znojenje, noćno znojenje
- mišićne tegobe – kao što je napetost u mišićima, bol u zglobovima ili mišićima, bol u vratu i leđima
- bol u predjelu tumora
- opća nelagoda, uznemirenost ili umor, drhtanje, znakovi gripe
- zatajenje više organa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- tegobe sa zgrušavanjem krvi, smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica i pojačano uništavanje crvenih krvnih stanica (aplastična hemolitička anemija), otečeni ili povećani limfni čvorovi
- neraspoloženost i gubitak interesa ili zadovoljstva u obavljanju aktivnosti, nervoza
- tegobe s osjetom okusa – poput promjena u okusu
- srčane tegobe – kao što su usporeno kucanje srca ili bol u prsnom košu (angina)
- astma, dotok premale količine kisika u tjelesne organe
- oticanje trbuha

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- kratkotrajno povišenje količine nekih vrsta protutijela u krvi (imunoglobulina – IgM), kemijski poremećaji krvi uzrokovani raspadanjem umirućih stanica raka
- oštećenje živaca u rukama i nogama, paraliza lica
- zatajenje srca
- upale krvnih žila, uključujući one koje izazivaju kožne simptome
- zatajenje disanja
- oštećenje stijenke crijeva (perforacija)

- teški problemi s kožom uz stvaranje mjehurića na koži koji mogu biti opasni po život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kapcima, može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica.
- zatajenje bubrega
- težak gubitak vida

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje ne nastupa odmah
- smanjenje broja krvnih pločica neposredno nakon infuzije – može se povući, ali u rijetkim slučajevima može imati i smrtni ishod
- gubitak sluha, gubitak drugih osjeta
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis).

Djeca i adolescenti s ne-Hodgkinovim limfomom:

Općenito su nuspojave u djece i adolescenata s ne-Hodgkinovim limfomom bile slične onima u odraslih s ne-Hodgkinovim limfomom ili kroničnom limfocitnom leukemijom. Najčešće primijećene nuspojave bile su vrućica povezana s niskim razinama jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila), upala ili ranice u usnoj šupljini i alergijske reakcije (preosjetljivost).

b) Bolesnici koji se liječe od reumatoidnog artritisa

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

- infekcije kao što je upala pluća (bakterijska)
- bol pri mokrenju (infekcija mokraćnih putova)
- alergijske reakcije koje su najvjerojatnije tijekom infuzije, ali se mogu javiti do 24 sata nakon infuzije
- promjene krvnog tlaka, mučnina, osip, vrućica, svrbež, curenje iz nosa ili začepljen nos te kihanje, tresavica, ubrzano kucanje srca i umor
- glavobolja
- promjene u nalazima laboratorijskih pretraga koje provodi Vaš liječnik. To uključuje smanjenje razine nekih specifičnih proteina u krvi (imunoglobulina) koji pomažu u zaštiti od infekcije

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije kao što je upala bronha (bronhitis)
- osjećaj začepljenosti ili pulsirajuća bol iza nosa, obraza i očiju (sinusitis), bol u trbuhu, povraćanje i proljev, tegobe s disanjem
- gljivična infekcija stopala (atletsko stopalo)
- povišena razina kolesterola u krvi
- abnormalni osjeti na koži, kao što su utrnulost, trnci, bockanje ili žarenje, išijas, migrena, omaglica
- opadanje kose
- tjeskoba, depresija
- probavne smetnje, proljev, refluks kiseline, iritacija i/ili pojava vriedova u grlu i ustima
- bol u trbuhu, leđima, mišićima i/ili zglobovima

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- prekomjerno zadržavanje tekućine na licu i u tijelu
- upala, iritacija i/ili stezanje u plućima i grlu, kašalj
- kožne reakcije kao što su koprivnjača, svrbež i osip
- alergijske reakcije koje obuhvaćaju piskanje ili nedostatak zraka, natečenost lica i jezika, kolaps

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- skup simptoma koji se pojavljuju u roku od nekoliko tjedana od primitka infuzije lijeka MabThera, a obuhvaćaju reakcije nalik alergijskima kao što su osip, svrbež, bol u zglobovima, otečeni limfni čvorovi i vrućica
- stvaranje teških plikova po koži koji mogu ugroziti život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kalcima može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ozbiljna virusna infekcija
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis)

Ostale rijetko prijavljene nuspojave liječenja lijekom MabThera uključuju smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutrofila) koje pomažu u savladavanju infekcija. Neke infekcije mogu biti ozbiljne (pogledajte informacije u odjeljku **Infekcije** u ovom dijelu Upute).

c) Bolesnici koji se liječe od granulomatoze s poliangitisom ili mikroskopskog poliangitisa

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

- infekcije kao što su infekcije u prsima, infekcije mokraćnih putova (bol pri mokrenju), prehlade i herpes
- alergijske reakcije koje su najvjerojatnije tijekom infuzije, ali se mogu javiti do 24 sata nakon infuzije
- proljev
- kašalj ili nedostatak zraka
- krvarenje iz nosa
- povišen krvni tlak
- bolovi u zglobovima ili leđima
- trzanje ili drhtanje mišića
- omaglica
- tremor (drhtanje, često šaka)
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- oticanje šaka ili gležnjeva

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- probavne tegobe
- zatvor
- kožni osip, uključujući akne ili mrlje
- navale crvenila ili crvenilo kože
- vrućica
- začepljen nos ili curenje iz nosa
- napeti ili bolni mišići
- bol u mišićima ili u šakama ili stopalima
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- nizak broj krvnih pločica
- povećana razina kalija u krvi
- promjene srčanog ritma ili srce kuca brže nego obično

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- stvaranje teških plikova po koži koji mogu ugroziti život. Na koži ili sluznicama, primjerice u ustima, na genitalijama ili kalcima može se pojaviti crvenilo, često praćeno mjehurićima, a moguća je i vrućica
- povratak ranije hepatitis B infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ozbiljna virusna infekcija
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis)

Djeca i adolescenti s granulomatozom s poliangitisom ili mikroskopskim poliangitisom

Nuspojave opažene u djece i adolescenata s granulomatozom s poliangitisom ili mikroskopskim poliangitisom u načelu su bile sličnog tipa kao i one zabilježene u odraslih s granulomatozom s poliangitisom ili mikroskopskim poliangitisom. Najčešće opažene nuspojave bile su infekcije, alergijske reakcije i mučnina.

d) Bolesnici koji se liječe od običnog pemfigusa

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

- alergijske reakcije koje su najvjerojatnije tijekom infuzije, ali se mogu javiti do 24 sata nakon infuzije
- glavobolja
- infekcije poput infekcija prsnog koša
- dugotrajna depresija
- opadanje kose

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije poput prehlade, herpesa, infekcije oka, gljivične infekcije usne šupljine kandidom i infekcija mokraćnih putova (bol pri mokrenju)
- poremećaji raspoloženja poput razdražljivosti i depresije
- poremećaji kože poput svrbeža, koprivnjače i dobroćudnih kvržica
- umor ili omaglica
- vrućica
- bol u zglobovima ili leđima
- bol u trbuhu
- bol u mišićima
- brže kucanje srca nego obično

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ozbiljna virusna infekcija
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis)

MabThera može uzrokovati i promjene u nalazima laboratorijskih pretraga koje provodi Vaš liječnik. Ako lijek MabThera primete zajedno s drugim lijekovima, neke od nuspojava koje će se možda pojaviti mogu biti uzrokovane drugim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek MabThera

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MabThera sadrži

- Djelatna tvar je rituksimab. Bočica od 10 ml sadrži 100 mg rituksimaba (10 mg/ml). Bočica od 50 ml sadrži 500 mg rituksimaba (10 mg/ml).
- Drugi sastojci su: natrijev citrat (E 331), polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E 524), kloridna kiselina (E 507) i voda za injekcije. Pogledajte odlomak „MabThera sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako MabThera izgleda i sadržaj pakiranja

MabThera 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina, dostupna u bezbojnoj staklenoj bočici s gumenim čepom obloženim slojem fluorosmole s aluminijskim prstenom i crvenom plastičnom *flip-off* kapicom.

Bočica od 10 ml – pakiranje od 2 bočice

MabThera 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina, dostupna u bezbojnoj staklenoj bočici s gumenim čepom obloženim slojem fluorosmole s aluminijskim prstenom i sivom plastičnom *flip-off* kapicom.

Bočica od 50 ml – pakiranje od 1 bočice

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

Proizvođač

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

MabThera 1400 mg otopina za supkutanu injekciju rituksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MabThera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek MabThera
3. Kako se primjenjuje lijek MabThera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek MabThera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MabThera i za što se koristi

Što je MabThera

MabThera sadrži djelatnu tvar „rituksimab“. To je vrsta proteina koji se naziva „monoklonskim protutijelom“. Veže se na površinu jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-limfociti“. Kada se rituksimab veže na površinu stanice, ona umire.

MabThera je dostupna kao lijek koji se daje ukapavanjem u venu (MabThera 100 mg ili MabThera 500 mg, koncentrat za otopinu za infuziju) i kao lijek koji se injicira pod kožu (MabThera 1400 mg ili MabThera 1600 mg, otopina za supkutanu injekciju).

Za što se MabThera koristi

MabThera 1400 mg se koristi za liječenje ne-Hodgkinova limfoma kod odraslih.

- Ne-Hodgkinov limfom je bolest limfnog tkiva (dijela imunološkog sustava) koja zahvaća jednu vrstu bijelih krvnih stanica zvanih B-limfociti.

MabThera 1400 mg se može primjenjivati samostalno ili s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom“.

Lijek MabThera ćete na početku liječenja uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Nakon toga ćete lijek MabThera primati injekcijom pod kožu. Liječnik će odlučiti kada započeti s primjenom injekcija lijeka MabThera.

U bolesnika u kojih se liječenje pokaže djelotvornim, MabThera se može primjenjivati kao terapija održavanja tijekom 2 godine nakon završetka početnog liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek MabThera

Nemojte primati lijek MabThera

- ako ste alergični na rituksimab, druge proteine slične rituksimabu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na hijaluronidazu (enzim koji pomaže povećati apsorpciju injicirane djelatne tvari)
- ako trenutno imate tešku aktivnu infekciju

- ako imate oslabljen imunološki sustav

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

Upozorenja i mjere opreza

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

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju hepatitisom. Naime, u nekim slučajevima MabThera može ponovno aktivirati hepatitis B, što u vrlo rijetkim slučajevima može biti smrtonosno. Liječnik će pažljivo nadzirati bolesnike koji su imali infekciju virusom hepatitisa B kako bi uočio moguće znakove infekcije.
- ako ste ikada imali srčane tegobe (poput angine pektoris, osjećaja lupanja srca ili zatajenja srca) ili dišne tegobe.

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek MabThera. Liječnik će Vas možda morati osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom MabThera.

Ovaj lijek sadrži 7,02 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 15 ml, što odgovara 0,6 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Također se obratite svom liječniku ako mislite da ćete u bliskoj budućnosti morati primiti neko cjepivo, uključujući ono koje je obavezno prije putovanja u druge zemlje. Neka se cjepiva ne smiju davati istodobno s lijekom MabThera ili nekoliko mjeseci nakon liječenja lijekom MabThera. Vaš će liječnik provjeriti morate li primiti neko cjepivo prije nego što primite lijek MabThera.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i MabThera

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. To je važno jer MabThera može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Isto tako neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka MabThera.

Osobito je važno da kažete liječniku:

- ako uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka. Možda te lijekove nećete smjeti uzeti 12 sati prije primjene lijeka MabThera zato što nekim bolesnicima može pasti krvni tlak tijekom primjene lijeka MabThera
- ako ste ikada uzimali lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav, kao što su kemoterapija ili lijekovi koji potiskuju imunološki sustav (imunosupresivi)

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek MabThera.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, o tome morate obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. To je potrebno zato što MabThera može proći kroz posteljicu i naškoditi djetetu.

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

MabThera se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Budući da dugoročni učinci na dojenčad nisu poznati, dojenje se iz predostrožnosti ne preporučuje tijekom liječenja lijekom MabThera i još 6 mjeseci nakon liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

MabThera sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici od 11,7 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje lijek MabThera

Kako se MabThera primjenjuje

Lijek MabThera će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni te vrste lijekova. Pažljivo će Vas nadzirati dok budete primali lijek kako bi uočili pojavu mogućih nuspojava.

Lijek MabThera ćete na početku liječenja uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Nakon toga ćete lijek MabThera primiti injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) tijekom otprilike 5 minuta. Na staklenoj bočici nalazi se odvojiva naljepnica na kojoj je točno navedeno o kojem se lijeku radi. Vaš liječnik ili medicinska sestra zalijepit će tu naljepnicu na štrcaljku prije injekcije.

Liječnik će odlučiti kada započeti s primjenom injekcija lijeka MabThera.

Kada se injicira pod kožu, lijek se mora dati na području trbuha i ne smije se primijeniti ni na jednom drugom mjestu na tijelu. Lijek se ne smije primijeniti na onim područjima trbuha gdje je koža crvena, prekrivena modricama, bolna na dodir, tvrda ili prekrivena madežima ili ožiljcima.

Lijekovi koji se daju prije svake primjene lijeka MabThera

Prije nego primite lijek MabThera, primiti ćete druge lijekove (premedikaciju) koji sprječavaju ili ublažavaju moguće nuspojave.

Koliko ćete lijeka primiti i koliko često

- Lijek MabThera primiti ćete istoga dana kad i kemoterapiju. Ona se obično primjenjuje svaka 3 tjedna, najviše 8 puta.
- Ako dobro odgovorite na liječenje, možda ćete lijek MabThera primiti kao terapiju održavanja svaka 2 do 3 mjeseca tijekom dvije godine.

Vaš liječnik to može promijeniti, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su većinom blage do umjerene, ali neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. U rijetkim slučajevima neke od tih reakcija imale su smrtni ishod.

Reakcije na mjestu injiciranja lijeka

U mnogih se bolesnika javljaju lokalne nuspojave na mjestu gdje se MabThera injicira. One uključuju bol, oticanje, nastanak modrica, krvarenje, crvenilo kože, svrbež i osip.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom MabThera ako su te reakcije ozbiljne.

Infekcije

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete znakove infekcije, uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, žareću bol prilikom mokrenja, slabost ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, smetnje pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida – ove nuspojave mogu biti posljedica vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga, koja može završiti smrću (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)
- vrućicu, glavobolju i ukočen vrat, nekoordiniranost (ataksija), promjenu osobnosti, halucinacije, izmijenjeno stanje svijesti, napadaje ili komu – ove nuspojave mogu biti posljedica ozbiljne infekcije mozga (enterovirusni meningoencefalitis), koja može biti smrtonosna

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

Ostale nuspojave uključuju:

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

- bakterijske ili virusne infekcije, upala bronha (bronhitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica, sa ili bez vrućice, nizak broj krvnih pločica koje se zovu „trombociti“
- mučnina
- mjesta na vlasištu bez kose, zimica, glavobolja
- oslabljen imunitet – posljedica niskih razina protutijela zvanih „imunoglobulini“ (IgG) u krvi; imunoglobulini pomažu u zaštiti od infekcije

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije krvi (sepsa), upala pluća, herpes zoster, prehlada, infekcije bronha, gljivične infekcije, infekcije nepoznata uzroka, upala sinusa, hepatitis B
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), nizak broj svih krvnih stanica
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- povišena razina šećera u krvi, gubitak tjelesne težine, oticanje lica i tijela, povišene razine enzima „LDH“ u krvi, niska razina kalcija u krvi
- neuobičajeni osjeti na koži, kao što su utrnulost, trnci, bockanje, žarenje, osjećaj da nešto gmiže po koži, smanjen osjet dodira
- nemir, teškoće s usnivanjem
- jako crvenilo u licu i na drugim dijelovima kože kao posljedica proširenja krvnih žila
- osjećaj omaglice ili tjeskobe
- pojačano suzenje, tegobe sa suznim kanalima, upala oka (konjunktivitis)
- zvonjava u ušima, bol u uhu
- srčane tegobe – kao što su srčani udar, nepravilni ili ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni tlak (pad krvnog tlaka osobito nakon podizanja u uspravan položaj)
- stezanje mišića u dišnim putovima koje uzrokuje piskanje pri disanju (bronhospazam), upala, nadražnost pluća, grla ili sinusa, nedostatak zraka, curenje iz nosa
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu, nadražnost ili pojava vrijedova u grlu i ustima, otežano gutanje, zatvor, probavne tegobe
- poremećaji u prehrani, nedovoljan unos hrane koji dovodi do gubitka težine
- koprivnjača, pojačano znojenje, noćno znojenje
- mišićne tegobe – kao što je napetost u mišićima, bol u zglobovima ili mišićima, bol u vratu i leđima
- bol u predjelu tumora
- opća nelagoda, uznemirenost ili umor, drhtanje, znakovi gripe
- zatajenje više organa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- tegobe sa zgrušavanjem krvi, smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica i pojačano uništavanje crvenih krvnih stanica (aplastična hemolitička anemija), otečeni ili povećani limfni čvorovi
- neraspoloženost i gubitak interesa ili zadovoljstva u obavljanju aktivnosti, nervoza
- tegobe s osjetom okusa – poput promjena u okusu
- srčane tegobe – kao što su usporeno kucanje srca ili bol u prsnom košu (angina)
- astma, dotok premale količine kisika u tjelesne organe
- oticanje trbuha

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- kratkotrajno povišenje količine nekih vrsta protutijela u krvi (imunoglobulina – IgM), kemijski poremećaji krvi uzrokovani raspadanjem umirućih stanica raka
- oštećenje živaca u rukama i nogama, paraliza lica
- zatajenje srca
- upale krvnih žila, uključujući one koje izazivaju kožne simptome
- zatajenje disanja
- oštećenje stijenke crijeva (perforacija)
- teški problemi s kožom uz stvaranje mjehurića na koži koji mogu biti opasni po život
- zatajenje bubrega
- težak gubitak vida (znak oštećenja moždanih živaca)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje ne nastupa odmah
- smanjenje broja krvnih pločica neposredno nakon infuzije – može se povući, ali u rijetkim slučajevima može imati i smrtni ishod
- gubitak sluha, gubitak drugih osjeta
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis)

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

Ako lijek MabThera primete zajedno s drugim lijekovima, neke od nuspojava koje će se možda pojaviti mogu biti uzrokovane drugim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek MabThera

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MabThera 1400 mg otopina za supkutanu injekciju sadrži

- Djelatna tvar je rituksimab. Jedna bočica sadrži 1400 mg/11,7 ml rituksimaba. Jedan ml sadrži 120 mg rituksimaba.
- Drugi sastojci su rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20), histidin, histidinklorid hidrat, α,α -trehaloza dihidrat, metionin, polisorbit 80 (E 433) i voda za injekcije. Pogledajte odlomak „MabThera sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako MabThera 1400 mg otopina za supkutanu injekciju izgleda i sadržaj pakiranja

MabThera je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta tekućina spremna za uporabu, dostupna u obliku otopine za supkutanu injekciju u bezbojnoj staklenoj bočici s butilnim gumenim čepom zabrtvljenim aluminijskim prstenom i ružičastom plastičnom *flip-off* kapicom.

Jedna bočica sadrži 1400 mg/11,7 ml rituksimaba. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

Proizvođač

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

MabThera 1600 mg otopina za supkutanu injekciju rituksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MabThera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek MabThera
3. Kako primjenjivati lijek MabThera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek MabThera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MabThera i za što se koristi

Što je MabThera

MabThera sadrži djelatnu tvar „rituksimab“. To je vrsta proteina koji se naziva „monoklonskim protutijelom“. Veže se na površinu jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-limfociti“. Kada se rituksimab veže na površinu stanice, ona umire.

MabThera je dostupna kao lijek koji se daje ukapavanjem u venu (MabThera 100 mg ili MabThera 500 mg, koncentrat za otopinu za infuziju) i kao lijek koji se injicira pod kožu (MabThera 1400 mg ili MabThera 1600 mg, otopina za supkutanu injekciju).

Za što se MabThera koristi

MabThera 1600 mg se koristi za liječenje kronične limfocitne leukemije kod odraslih.

- Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije u odraslih. Kronična limfocitna leukemija zahvaća određenu vrstu bijelih krvnih stanica zvanih B-limfociti, koji nastaju u koštanoj srži, a razvijaju se u limfnim čvorovima. Bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom imaju previše abnormalnih limfocita, koji se uglavnom nakupljaju u koštanoj srži i krvi. Bujanje tih abnormalnih B-limfocita uzrokuje simptome koje možda imate.

MabThera u kombinaciji s kemoterapijom uništava te stanice, koje se postupno uklanjaju iz tijela biološkim procesima.

Primit ćete lijek MabThera 1600 mg u kombinaciji s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom“.

Lijek MabThera ćete na početku liječenja uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Nakon toga ćete lijek MabThera primati injekcijom pod kožu. Liječnik će odlučiti kada započeti s primjenom injekcija lijeka MabThera.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek MabThera

Nemojte primati lijek MabThera

- ako ste alergični na rituksimab, druge proteine slične rituksimabu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na hijaluronidazu (enzim koji pomaže povećati apsorpciju injicirane djelatne tvari)
- ako trenutno imate tešku aktivnu infekciju
- ako imate oslabljen imunološki sustav

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

Upozorenja i mjere opreza

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

- ako ste ikada imali ili možda trenutno imate infekciju hepatitisom. Naime, u nekim slučajevima MabThera može ponovno aktivirati hepatitis B, što u vrlo rijetkim slučajevima može biti smrtonosno. Liječnik će pažljivo nadzirati bolesnike koji su imali infekciju virusom hepatitisa B kako bi uočio moguće znakove infekcije.
- ako ste ikada imali srčane tegobe (poput angine pectoris, osjećaja lupanja srca ili zatajenja srca) ili dišne tegobe.

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek MabThera. Liječnik će Vas možda morati osobito pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom MabThera.

Ovaj lijek sadrži 8,04 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 20 ml, što odgovara 0,6 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Također se obratite svom liječniku ako mislite da ćete u bliskoj budućnosti morati primiti neko cjepivo, uključujući ono koje je obavezno prije putovanja u druge zemlje. Neka se cjepiva ne smiju davati istodobno s lijekom MabThera ili nekoliko mjeseci nakon liječenja lijekom MabThera. Vaš će liječnik provjeriti morate li primiti neko cjepivo prije nego što primite lijek MabThera.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i MabThera

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. To je važno jer MabThera može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Isto tako neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka MabThera.

Osobito je važno da kažete liječniku:

- ako uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka. Možda te lijekove nećete smjeti uzeti 12 sati prije primjene lijeka MabThera zato što nekim bolesnicima može pasti krvni tlak tijekom primjene lijeka MabThera
- ako ste ikada uzimali lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav, kao što su kemoterapija ili lijekovi koji potiskuju imunološki sustav (imunosupresivi)

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek MabThera.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, o tome morate obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. To je potrebno zato što MabThera može proći kroz posteljicu i naškoditi djetetu.

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

MabThera se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Budući da dugoročni učinci na dojenčad nisu poznati, dojenje se iz predostrožnosti ne preporučuje tijekom liječenja lijekom MabThera i još 6 mjeseci nakon liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

MabThera sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 13,4 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje lijek MabThera

Kako se MabThera primjenjuje

Lijek MabThera će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni te vrste lijekova. Pažljivo će Vas nadzirati dok budete primali lijek kako bi uočili pojavu mogućih nuspojava.

Lijek MabThera ćete na početku liječenja uvijek primiti ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom).

Nakon toga ćete lijek MabThera primiti injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) tijekom otprilike 7 minuta. Na staklenoj bočici nalazi se odvojiva naljepnica na kojoj je točno navedeno o kojem se lijeku radi. Vaš liječnik ili medicinska sestra zalijepit će tu naljepnicu na štrcaljku prije injekcije.

Liječnik će odlučiti kada započeti s primjenom injekcija lijeka MabThera.

Kada se injicira pod kožu, lijek se mora dati na području trbuha i ne smije se primijeniti ni na jednom drugom mjestu na tijelu. Lijek se ne smije primijeniti na onim područjima trbuha gdje je koža crvena, prekrivena modricama, bolna na dodir, tvrda ili prekrivena madežima ili ožiljcima.

Lijekovi koji se daju prije svake primjene lijeka MabThera

Prije nego primiti lijek MabThera, primit ćete druge lijekove (premedikaciju) koji sprječavaju ili ublažavaju moguće nuspojave.

Koliko ćete lijeka primiti i koliko često

Kada se liječite lijekom MabThera u kombinaciji s kemoterapijom, primit ćete infuziju lijeka MabThera nultog dana prvog ciklusa, a zatim supkutanu injekciju prvog dana svakog sljedećeg ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Svaki ciklus traje 28 dana. Kemoterapiju treba dati nakon primjene lijeka MabThera.

Vaš liječnik će odlučiti trebate li primiti popratnu potpornu terapiju.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su većinom blage do umjerene, ali neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. U rijetkim slučajevima neke od tih reakcija imale su smrtni ishod.

Reakcije na mjestu injiciranja lijeka

U mnogih se bolesnika javljaju lokalne nuspojave na mjestu gdje se MabThera injicira. One uključuju bol, oticanje, nastanak modrica, krvarenje, crvenilo kože, svrbež i osip.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom MabThera ako su te reakcije ozbiljne.

Infekcije

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete znakove infekcije, uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, žareću bol prilikom mokrenja, slabost ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, smetnje pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida – ove nuspojave mogu biti posljedica vrlo rijetke i ozbiljne infekcije mozga, koja može završiti smrću (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)
- vrućicu, glavobolju i ukočen vrat, nekoordiniranost (ataksija), promjenu osobnosti, halucinacije, izmijenjeno stanje svijesti, napadaje ili komu – ove nuspojave mogu biti posljedica ozbiljne infekcije mozga (enterovirusni meningoencefalitis), koja može biti smrtonosna

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

Ostale nuspojave uključuju:

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

- bakterijske ili virusne infekcije, upala bronha (bronhitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica, sa ili bez vrućice, nizak broj krvnih pločica koje se zovu „trombociti“
- mučnina
- mjesta na vlasištu bez kose, zimica, glavobolja
- oslabljen imunitet – posljedica niskih razina protutijela zvanih „imunoglobulini“ (IgG) u krvi; imunoglobulini pomažu u zaštiti od infekcije

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije krvi (sepsa), upala pluća, herpes zoster, prehlada, infekcije bronha, gljivične infekcije, infekcije nepoznata uzroka, upala sinusa, hepatitis B
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), nizak broj svih krvnih stanica
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- povišena razina šećera u krvi, gubitak tjelesne težine, oticanje lica i tijela, povišene razine enzima „LDH“ u krvi, niska razina kalcija u krvi
- neuobičajeni osjeti na koži, kao što su utrnulost, trnci, bockanje, žarenje, osjećaj da nešto gmiže po koži, smanjen osjet dodira
- nemir, teškoće s usnivanjem
- jako crvenilo u licu i na drugim dijelovima kože kao posljedica proširenja krvnih žila
- osjećaj omaglice ili tjeskobe
- pojačano suzenje, tegobe sa suznim kanalima, upala oka (konjunktivitis)
- zvonjava u ušima, bol u uhu
- srčane tegobe – kao što su srčani udar, nepravilni ili ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni tlak (pad krvnog tlaka osobito nakon podizanja u uspravan položaj)

- stezanje mišića u dišnim putovima koje uzrokuje piskanje pri disanju (bronhospazam), upala, nadraženost pluća, grla ili sinusa, nedostatak zraka, curenje iz nosa
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu, nadraženost ili pojava vrijedova u grlu i ustima, otežano gutanje, zatvor, probavne tegobe
- poremećaji u prehrani, nedovoljan unos hrane koji dovodi do gubitka težine
- koprivnjača, pojačano znojenje, noćno znojenje
- mišićne tegobe – kao što je napetost u mišićima, bol u zglobovima ili mišićima, bol u vratu i leđima
- bol u predjelu tumora
- opća nelagoda, uznemirenost ili umor, drhtanje, znakovi gripe
- zatajenje više organa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- tegobe sa zgrušavanjem krvi, smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica i pojačano uništavanje crvenih krvnih stanica (aplastična hemolitička anemija), otečeni ili povećani limfni čvorovi
- neraspoloženost i gubitak interesa ili zadovoljstva u obavljanju aktivnosti, nervoza
- tegobe s osjetom okusa – poput promjena u okusu
- srčane tegobe – kao što su usporeno kucanje srca ili bol u prsnoj koži (angina)
- astma, dotok premale količine kisika u tjelesne organe
- oticanje trbuha

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- kratkotrajno povišenje količine nekih vrsta protutijela u krvi (imunoglobulina – IgM), kemijski poremećaji krvi uzrokovani raspadanjem umirućih stanica raka
- oštećenje živaca u rukama i nogama, paraliza lica
- zatajenje srca
- upale krvnih žila, uključujući one koje izazivaju kožne simptome
- zatajenje disanja
- oštećenje stijenke crijeva (perforacija)
- teški problemi s kožom uz stvaranje mjehurića na koži koji mogu biti opasni po život
- zatajenje bubrega
- težak gubitak vida (znak oštećenja moždanih živaca)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje ne nastupa odmah
- smanjenje broja krvnih pločica neposredno nakon infuzije – može se povući, ali u rijetkim slučajevima može imati i smrtni ishod
- gubitak sluha, gubitak drugih osjeta
- infekcija/upala mozga i moždanih ovojnica (enterovirusni meningoencefalitis)

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

Ako lijek MabThera primete zajedno s drugim lijekovima, neke od nuspojava koje će se možda pojaviti mogu biti uzrokovane drugim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek MabThera

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MabThera 1600 mg otopina za supkutanu injekciju sadrži

- Djelatna tvar je rituksimab. Jedna bočica sadrži 1600 mg/13,4 ml rituksimaba. Jedan ml sadrži 120 mg rituksimaba.
- Drugi sastojci su rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20), histidin, histidinklorid hidrat, α,α -trehaloza dihidrat, metionin, polisorbit 80 (E 433) i voda za injekcije. Pogledajte odlomak „MabThera sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako MabThera 1600 mg otopina za supkutanu injekciju izgleda i sadržaj pakiranja

MabThera je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta tekućina spremna za uporabu, dostupna u obliku otopine za supkutanu injekciju u bezbojnoj staklenoj bočici s butilnim gumenim čepom zabrtvljenim aluminijskim prstenom i plavom plastičnom „flip-off“ kapicom.

Jedna bočica sadrži 1600 mg/13,4 ml rituksimaba. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

Proizvođač

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Njemačka

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7 039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.