

## UPUTSTVO ZA LEK

### **Blitzima, 500 mg/50 mL, koncentrat za rastvor za infuziju,**

INN: rituksimab

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka

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

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

#### **U ovom uputstvu pročitacete:**

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

## **1. Šta je lek Blitzima i čemu je namenjen**

### **Šta je lek Blitzima**

Lek Blitzima sadrži aktivnu supstancu rituksimab. To je vrsta proteina, koja se zove monoklonsko antitelo. Rituksimab se vezuje za vrstu belih krvnih zrnaca, B limfocita. Kada se rituksimab veže za površinu ove ćelije, on izaziva njenu smrt.

### **Za šta se koristi lek Blitzima**

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

#### **a) Ne-Hodgkin-ovog limfoma**

To je oboljenje limfnog tkiva (deo imunskog sistema) koje utiče na B limfocite.

Lek Blitzima se može koristiti sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima u sklopu hemioterapije. Ukoliko lek Blitzima deluje, može se koristiti kao kontinuirana terapija tokom 2 godine posle završetka početnog lečenja.

#### **b) Hronične limfocitne leukemije**

Hronična limfocitna leukemija (HLL) je najčešća forma leukemije kod odraslih osoba. HLL pogađa naročito limfocite, B ćelije, koji potiču iz kostne srži i razvijaju se u limfnim čvorovima. Pacijenti sa HLL imaju puno abnormalnih limfocita, koji se nakupljaju uglavnom u kostnoj srži i u krvi. Proliferacija ovih abnormalnih B-limfocita je uzrok simptoma koje možete imati. Lek Blitzima u kombinaciji sa hemioterapijom uništava ove ćelije.

#### **c) Granulomatoze sa poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa**

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

## **2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Blitzima**

### **Ne smete primiti lek Blitzima ako:**

- ste preosetljivi na rituksimab, na druge slične proteine ili na bilo koji od sastojaka ovog leka (navedenih u delu 6).
- Imate aktivnu, ozbiljnu infekciju
- Imate oslabljen imunitet
- Imate tešku srčanu insuficijenciju ili tešku nekontrolisanu bolest srca i bolujete od granulomatoze sa poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa.

Ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, trebalo bi da pitate svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru, pre nego što primite lek Blitzima. Možda je potrebno da Vaš lekar posebno obrati pažnju na Vas u toku lečenja lekom Blitzima.

**Ukoliko bolujete od granulomatoze sa poliangiitismom ili mikroskopskog poliangiitisa takođe recite Vašem lekaru:**

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

**Deca i adolescent**

Recite Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što primite ovaj lek, ukoliko ste Vi ili Vaše dete mlađi od 18 godina. To je zbog toga što za sada nema dovoljno informacija o primeni leka Blitzima kod dece i mladih osoba.

**Drugi lekovi i lek Blitzima**

Pre početka lečenja, molimo Vas da obavestite svog lekara ili farmaceuta, ukoliko uzimate ili biste mogli uzeti druge lekove (uključujući i one koje sami kupujete u apoteci ili biljne lekove). Ovo je posebno važno jer lek Blitzima može uticati na način delovanja drugih lekova. Takođe, drugi lekovi mogu uticati na delovanje leka Blitzima.

Posebno treba da kažete lekaru:

- ako uzimate lekove za terapiju visokog krvnog pritiska. Može se desiti da se od Vas zatraži da 12 časova pre infuzije leka Blitzima ne uzimate lekove za terapiju visokog krvnog pritiska. Razlog je što se nekim pacijentima tokom primanja leka Blitzima snizi krvni pritisak.
- Ako ste bilo kada primali lekove koji utiču na imunitet, kao što je hemioterapija ili imunosupresivne lekove.

Ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni) kažite Vašem lekaru ili farmaceutu, pre nego što primite lek Blitzima.

**Trudnoća i dojenje**

Posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što počnete da uzimate bilo koji lek ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, ako dojite.

Razlog je što lek Blitzima prolazi kroz posteljicu i može da utiče na bebu.

Ukoliko se može desiti da zatrudnite, Vi i Vaš partner morate primenjivati efikasnu kontracepciju u periodu lečenja lekom Blitzima. Ovo se takođe odnosi i na period od još 12 meseci posle primanja poslednje doze leka Blitzima.

Ne smete doći dok se lečite lekom Blitzima. Ovo se takođe odnosi i na period od još 12 meseci posle primanja poslednje doze leka Blitzima. Razlog je što lek Blitzima može proći u majčino mleko.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Nije poznato da li lek Blitzima utiče na Vašu sposobnost da vozite automobil ili da koristite mašine i alate.

## **3. Kako se primenjuje lek Blitzima**

### **Kako se prima**

Lek Blitzima će Vam dati lekar ili medicinska sestra koji imaju iskustva sa ovakvim načinom lečenja. Pažljivo će vas nadzirati dok primete ovaj lek. To je zbog moguće pojave neželjene reakcije na lek.

Lek Blitzima ćete uvek primati kap po kap, u vidu infuzije.

### **Lekovi koji se daju pre primene leka Blitzima**

Pre nego što primite lek Blitzima dobićete druge lekove (premedikacija) kojima će se sprečiti ili ublažiti moguće reakcije na lek Blitzima.

### **U toku lečenja, koliko leka ćete primati i koliko često**

#### **a) Ako se lečite od ne-Hodgkin-ovog limfoma**

- *Ako se lečite samo lekom Blitzima,*  
Primaćete infuziju leka Blitzima jednom nedeljno, ukupno četiri infuzije  
Moguće je ponavljati ove terapijske cikluse leka Blitzima.
- *Ako primete lek Blitzima zajedno sa hemioterapijom*  
Primaćete infuziju leka Blitzima istog dana kad i hemioterapiju. Uobičajeno je svake 3 nedelje do 8 puta.
- Ukoliko povoljno odgovorite na terapiju, možda ćete primati lek Blitzima svaka 2 ili 3 meseca u toku 2 godine.

#### **b) Ako se lečite od hronične limfocitne leukemije**

Kada se lečite lekom Blitzima u kombinaciji sa hemioterapijom, primaćete infuziju leka Blitzima svakih 28 dana, sve dok ne primete ukupno 6 doza. Hemioterapiju treba dati posle infuzije leka Blitzima. Vaš lekar će odlučiti da li je potrebno da istovremeno dobijete još neku terapiju.

#### **c) Ako se lečite o granulomatoze sa poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa**

Lečenje lekom Blitzima obuhvata četiri infuzije koje se daju jednom nedeljno. Pre započinjanja terapije lekom Blitzima obično se daje injekcije kortikosteroida. Vaš lekar može u bilo kom trenutku da propiše oralne kortikosteroide za lečenje Vaše bolesti.

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

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi drugi lekovi i ovaj lek može da izazove neželjena dejstva, iako se neće javiti kod svih pacijenata. Najveći broj neželjenih dejstava su blaga do umerena, ali neka mogu biti i teška i zahtevati lečenje. Retko, neke od ovih reakcija mogu da budu fatalne.

### **Reakcije na infuziju**

U prva dva sata prve infuzije možete dobiti povišenu temperaturu, groznicu i drhtavicu. Ređe se dešava da se kod nekih pacijenata pojavi bol na mestu primene, plikovi ili svrab po koži, mučnina, umor, glavobolja, problemi s disanjem, oticanje jezika ili grla, svrab u nosu ili curenje iz nosa, povraćanje, crvenilo ili nepravilan srčani ritam, srčani udar ili nizak broj trombocita. Ranija srčana oboljenja kao što su angina pektoris ili srčana insuficijencija mogu se pogoršati. **Ako dođe do razvoja ovih simptoma, to odmah kažite osobi koja Vam daje infuziju**, jer to može da znači da infuziju treba usporiti ili prekinuti. Može Vam biti potrebna dodatna terapija lekovima kao što su antihistaminici ili paracetamol. Kada ovi simptomi prestanu ili se ublaže, infuzija se može nastaviti. Manja je verovatnoća da će se ovi simptomi pojaviti posle druge infuzije. Vaš doktor će možda odlučiti da ne nastavi sa lečenjem lekom Blitzima ukoliko razvijete ozbiljnu reakciju na infuziju.

### **Infekcije**

#### **Odmah saopštite lekaru ako se pojave znakovi infekcije koji obuhvataju:**

- povišena telesna temperatura, kašalj, bol u grlu, osećaj bolnog peckanja dok mokrite, ili ako počnete da osećate slabost ili da se uopšte osećate loše.
- Gubitak pamćenja, smetnje u razmišljanju, teškoće pri hodu ili gubitak vida, što može biti posledica vrlo retke, ozbiljne infekcije mozga, koja može biti fatalna (progresivna, multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

U toku lečenja lekom Blitzima možete lakše dobiti infekciju.

Često su to nazebi, ali su zabeleženi i slučajevi upale pluća ili infekcije mokraćnih puteva.

Navedene su u delu: Neželjena dejstva.

### **Reakcije na koži**

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

### **Ostale reakcije obuhvataju:**

#### **a) Ako se lečite od ne-Hodgkin-ovog limfoma ili hronične limfocitne leukemije**

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

- bakterijske ili virusne infekcije (bronhitis)
- mali broj belih krvnih zrnaca, ponekad sa povišenom telesnom temperaturom, mali broj trombocita (krvnih pločica) u krvi
- mučnina
- mesta bez kose, jeza, glavobolja
- oslabljen imunitet, što je posledica manjeg broja antitela koja se zovu "imunoglobulini" (IgG) u krvi, koji pomažu u zaštiti od infekcija.

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

- infekcija krvi (sepsa), zapaljenje pluća, herpes zoster, prehlada, infekcije dušnika, gljivične infekcije, infekcije nepoznatog porekla, upala sinusa, hepatitis B.
- mali broj crvenih krvnih zrnaca (anemija), mali broj svih vrsta krvnih ćelija.
- alergijske reakcije (preosetljivost)
- visok nivo šećera u krvi, gubitak telesne težine, otok lica i tela, povišen nivo enzima (LDH) u krvi, nizak nivo kalcijuma u krvi.
- neuobičajeni osećaji na koži, kao što su trnjenje, peckanje, bockanje, pečenje, osećaj miljenja po koži, smanjen osećaj čula dodira.
- osećaj umora, otežano zaspivanje
- crvenilo lica kao posledica širenja krvnih sudova,
- vrtoglavica, uznemirenost.
- pojačano suzenje, problem sa suznim kanalima, zapaljenje oka (konjunktivitis)
- osećaj zvonjenja u ušima, bol u uhu
- poremećaj funkcije srca (srčani napad, nepravilan rad srca, ubrzan srčani ritam).
- visok ili nizak krvni pritisak (sniženje krvnog pritiska nakon zauzimanja uspravnog položaja)
- stezanje mišića u disajnim putevima što uzrokuje šištanje pri disanju (bronhospazam)
- zapaljenje, nadraženosť pluća, grla i sinusa, nedostatak daha, curenje iz nosa
- povraćanje, proliv, bol u trbuhu, iritacija i/ili ulceracija grla i usta, otežano gutanje, zatvor, poremećaj varenja
- poremećaji ishrane: smanjenje količine pojedene hrane sa posledičnim ozbiljnim gubitkom telesne težine.
- koprivnjača, pojačano znojenje, noćno znojenje.
- mišićni poremećaji-napetost u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, bol u leđima i vratu.
- opšta nelagodnost i neprijatnost, sindrom sličan gripu, slabost, drhtavica
- disfunkcija više organa

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

- poremećaji zgrušavanja krvi, smanjeno stvaranje crvenih krvnih zrnaca i pojačano propadanje crvenih krvnih zrnaca (aplastična hemolitička anemija), otečeni ili uvećani limfni čvorovi
- neraspoloženje i gubitak interesovanja i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima, nervoza
- promene osećaja čula ukusa
- poremećaji rada srca, kao što je usporen srčani ritam ili bol u grudima (angina)
- astma, smanjen dotok krvi u organe
- uvećanje abdomena

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

- privremeno povećanje nekih vrsta antitela u krvi (imunoglobulina-IgM), hemijski poremećaji krvi uzrokovani raspadom ćelija karcinoma
- oštećenje nerava u rukama i nogama, paraliza lica
- oslabljena snaga srca
- zapaljenje krvnih sudova, uključujući i zapaljenja koja dovode do pojave simptoma na koži
- oslabljena respiratorna funkcija
- oštećenja zida creva (perforacija)

- pojava teških formi plikova po koži, koji mogu ugroziti život. Crvenilo, često udruženo sa plikovima, može se javiti na koži ili sluzokoži, u ustima, na genitalijama, na kpcima, moguća povišena telesna temperature.
- oslabljena funkcija bubrega
- težak gubitak vida

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

- smanjenje broja belih krvnih zrnaca koje ne nastupa odmah
- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) neposredno posle infuzije, što se može popraviti, ali može biti fatalno u retkim slučajevima

#### **b) Ako se lečite o granulomatoze sa poliangiitisom ili mikroskopskog poliangiitisa**

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

- infekcije, kao što su infekcije grudnog koša, infekcije urinarnog trakta (bol prilikom mokrenja), prehlade i infekcije herpesom
- alergijske reakcije koje se najčešće javljaju prilikom infuzije, ali se mogu javiti i do 24 sata nakon infuzije
- proliv
- kašalj i kratak dah
- krvarenje iz nosa
- povišen krvni pritisak
- bol u zglobovima ili leđima
- trzaji i drhtanje mišića
- ošamućenost
- tremor (drhtavica, često drhtanje ruku)
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- otok šaka i stopala

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

- loše varenje
- zatvor
- osipi kože, uključujući akne ili mrlje
- naleti crvenila ili crvenilo kože
- zapušten nos
- napeti i bolni mišići
- bol u mišićima ili u šakama i stopalima
- nizak broj crvenih krvnih zrnaca (anemija)
- nizak broj trombocita u krvi
- povećanje nivoa kalijuma u krvi
- promene u srčanom ritmu, ili ubrzanje srčanog rada

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

- pojava teških formi plikova po koži, koji mogu ugroziti život. Crvenilo, često udruženo sa plikovima, može se javiti na koži ili sluzokoži: usta, genitalija ili očnih kapaka, a može biti prisutna i povišena telesna temperatura.
- ponovna pojava hepatitis B infekcije

Lek Blitzima može uzrokovati i promene u laboratorijskim nalazima koje sprovode lekari.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **5. Kako čuvati lek Blitzima**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka važenja označenog na kutiji i na bočici, posle “Važi do” ili “EXP”. Rok upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (2°C-8°C). Bočicu čuvati unutar kutije radi zaštite od svetlosti.

#### **Rok upotrebe posle razblaženja:**

Pripremljeni rastvor za infuziju rituksimaba je fizički i hemijski stabilan u trajanju od 24 sata na 2°C do 8°C i potom još 12 časova na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30°C).

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

#### **Šta sadrži lek Blitzima**

- Aktivna supstanca leka Blitzima se zove rituksimab. Bočica sadrži 500 mg rituksimaba.
- 1 mL koncentarta sadrži 10 mg rituksimaba.
- Pomoćne supstance su natrijum-hlorid, natrijum-citrat dihidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

**Kako izgleda lek Blitzima i sadržaj pakovanja** Koncentrat za rastvor za infuziju. Bistar do opalescentan rastvor.

Unutrašnje pakovanje je prozirno staklo tipa I sa butil gumenim zatvaračem sa sadržajem 500 mg rituksimaba u 50mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica.



## **Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet**

OKTAL PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Beograd, Milorada Jovanovića 11,

### **Proizvođač**

BIOTEC SERVICES INTERNATIONAL  
LIMITED, Velika Britanija, Bridgend,  
Biotec House, Central Park, Western  
Avenue, Bridgend Industrial Estate

BIOTEC SERVICES INTERNATIONAL  
LIMITED, Velika Britanija, Bridgend,  
Units 2100, 2110, 2010, 2120 and 2130, phase 18,  
Central Park, Bridgend Industrial Estate

*Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.*

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Oktoibar, 2018.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### **Broj i datum dozvole:**

515-01-03947-17-002 od 29.10.2018.

---

## **SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA**

### **Terapijske indikacije**

Blitzima je indikovana za primenu kod odraslih u sledećim indikacijama:

ne-Hodgkin-ov limfom (NHL)

Blitzima je indikovana za lečenje prethodno nelečenih pacijenata u stadijumu III-IV folikularnog limfoma u kombinaciji sa hemioterapijom.

Blitzima je kao terapija održavanja indikovana za pacijente sa folikularnim limfomom koji odgovaraju na indukcionu terapiju.

Blitzima je indikovana kao monoterapija za lečenje pacijenata u stadijumu III-IV folikularnog limfoma koji su rezistentni na hemioterapiju ili su u fazi drugog ili još poznijeg recidiva posle hemioterapije.

Blitzima je indicovana za lečenje pacijenata sa CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkin-ovim limfomom krupnih B ćelija u kombinaciji sa CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) hemioterapijom.

### Hronična limfocitna leukemija (HLL)

Blitzima u kombinaciji sa hemioterapijom je indicovana za lečenje pacijenata sa prethodno nelečenom ili relaps/refraktarnom hroničnom limfocitnom leukemijom. Dostupni su samo ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata prethodno lečenih monoklonskim antitelima uključujući i lek Blitzima, ili kod pacijenata refraktarnih na prethodnu kombinovanu terapiju lekom Blitzima sa hemioterapijom.

Videti odeljak Farmakodinmski podaci za dodatne informacije.

### Granulomatoza sa poliangiitismom i mikroskopski poliangiitis

Blitzima je, u kombinaciji sa glukokortikoidima, indicovana za indukciju remisije kod odraslih pacijenata sa teškom aktivnom granulomatozom sa poliangiitismom (*Wegener-ova granulomatoza*) (GPA) i mikroskopskim poliangiitismom (MPA).

### **Doziranje i način primene**

Infuzije Blitzima treba davati pod strogim nadzorom iskusnog lekara, i u bolničkom okruženju gde su odmah na raspolaganju sve mogućnosti za reanimaciju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pre svake primene leka Blitzima treba primeniti premedikaciju koja obuhvata antipiretik i antihistaminik, npr. paracetamol i difenhidramin.

Kod pacijenata sa ne-Hodgkin-ovim limfomom i HLL-om potrebno je razmotriti premedikaciju glukokortikoidima, ako se Blitzima ne primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadrži glukokortikoide.

Kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitismom (*Wegener-ova granulomatoza*) i mikroskopskim poliangiitismom se, pre prve infuzije leka Blitzima, preporučuje intravenska primena metilprednizolona u dozi od 1000 mg dnevno u toku 1 do 3 dana (poslednja doza metilprednizolona može se dati istog dana kao i prva infuzija leka Blitzima). Posle toga, u toku lečenja i posle lečenja lekom Blitzima, treba peroralno davati prednizon u dozi od 1mg/kg dnevno (ne više od 80 mg dnevno i što brže postepeno smanjivati dozu, u zavisnosti od kliničke potrebe).

### Doziranje

#### Ne-Hodgkin-ov limfom

##### *Folikularni ne-Hodgkin-ov limfom*

##### Kombinovana terapija

Preporučena doza leka Blitzima u kombinaciji sa hemioterapijom za početak lečenja prethodno nelečenih pacijenata sa folikularnim limfomom, kao i pacijenata sa relaps/refraktornim folikularnim limfomom, iznosi 375 mg/m<sup>2</sup> telesne površine po ciklusu, najviše 8 ciklusa.

Blitzima se daje prvog dana svakog ciklusa hemioterapije, nakon i.v. davanja glukokortikoidne

komponente hemioterapije, ako je predviđena.

#### Terapija održavanja

- Prethodno nelečeni folikularni limfom

Preporučena doza leka Blitzima kada se koristi kao terapija održavanja kod pacijenata sa prethodno nelečenim folikularnim limfomom koji su odgovorili na indukcionu terapiju je:  $375 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, koja se daje u vidu i.v. infuzije jednom u dva meseca (počevši dva meseca nakon poslednje doze indukciono terapije) do progresije bolesti ili najduže do dve godine.

- Relaps/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza leka Blitzima kada se koristi kao terapija održavanja kod pacijenata sa relaps/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na indukcionu terapiju, iznosi  $375 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, jednom u tri meseca (počevši tri meseca nakon poslednje doze indukciono terapije) sve do progresije bolesti ili najduže do dve godine.

#### Monoterapija

- Relaps/refraktorni folikularni limfom

Preporučena doza leka Blitzima kada se daje kao monoterapija pri indukcionoj terapiji odraslih pacijenata sa folikularnim limfomom stadijuma III-IV koji su hemorezistentni ili su u drugom ili kasnijem relapsu nakon hemioterapije je  $375 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, koja se daje u vidu i.v. infuzije jednom nedeljno u toku četiri nedelje.

Kod ponovnog lečenja lekom Blitzima kao monoterapijom kod bolesnika sa relaps/refraktornim folikularnim limfomom, koji su odgovorili na prethodno lečenje lekom Blitzima kao monoterapijom, preporučena doza iznosi:  $375 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, primenjene u obliku intravenske infuzije jednom nedeljno u trajanju od četiri nedelje (videti deo *Farmakodinamski podaci.*).

#### *Difuzni ne-Hodgkin-ov limfom krupnih B ćelija*

Blitzima treba da se koristi u kombinaciji sa CHOP hemioterapijom. Preporučena doza iznosi  $375 \text{ mg/m}^2$  telesne površine i daje se prvog dana svakog od 8 ciklusa hemioterapije nakon i.v. davanja glukokortikoidne komponente CHOP protokola. Bezbednost i efikasnost leka Blitzima nisu utvrđeni u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim protokolima u lečenju difuznog ne-Hodgkin-ovog limfoma krupnih B ćelija.

#### Prilagođavanja doze tokom lečenja

Ne preporučuje se smanjivanje doze leka Blitzima. Kada se Blitzima daje u kombinaciji sa hemioterapijom, trebalo bi primeniti standardno smanjivanje doza hemioterapijskih lekova.

#### Hronična limfocitna leukemija

Kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL) preporučena je profilaksa sa adekvatnom hidratacijom i davanjem urikostatika 48 sati pre početka terapije, da bi se smanjio rizik od nastanka sindroma lize tumora. Kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL) čiji je broj limfocita  $> 25 \times 10^9/\text{L}$  preporučuje se intravenska primena 100 mg prednizona/prednizolona neposredno pre infuzije leka Blitzima, da bi se smanjila učestalost i ozbiljnost akutne infuzione reakcije i/ili sindroma oslobađanja citokina.

Preporučena doza leka Blitzima u kombinaciji sa hemioterapijom za prethodno nelečene i

relaps/refraktarne pacijente je 375 mg/m<sup>2</sup> telesne površine nultog dana prvog terapijskog ciklusa, a potom 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine prvog dana svakog sledećeg od ukupno 6 ciklusa. Hemioterapiju treba dati nakon primene infuzije leka Blitzima.

### Granulomatoza sa poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis

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

Preporučena doza leka Blitzima za indukciju remisije granulomatoze sa poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa je 375 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, koja se daje u vidu intravenske infuzije jednom nedeljno, tokom 4 nedelje (ukupno četiri infuzije).

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

### Posebne grupe pacijenata

#### *Gerijatrijska populacija*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

### Način primene

Pripremljeni rastvor leka Blitzima treba davati kao intravensku infuziju kroz za to određenu liniju. Pripremljeni rastvori za infuziju se ne smeju davati u vidu brze i.v. injekcije, niti bolusa.

Pacijente treba strogo nadgledati da se uoči pojava sindroma oslobađanja citokina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijente koji razviju simptome teške reakcije, posebno teške dispneje, bronhospazma ili hipoksije treba odmah skinuti sa infuzije. Pacijente sa ne-Hodgkin-ovim limfomom tada treba pregledati da se identifikuju simptomi sindroma liziranja tumora, podvrgnuti potrebnim laboratorijskim ispitivanjima, i utvrditi eventualnu plućnu infiltraciju koristeći rendgenski snimak pluća. Infuzija se ne sme ponovo započinjati dok se svi simptomi potpuno ne povuku, dok ne dođe do normalizacije laboratorijskih vrednosti i rendgenskih nalaza. U ovom trenutku, infuzija se može ponovo započeti najviše na pola pređašnje brzine. Ako se i drugi put pojave iste teške reakcije, odluku o potpunom prekidu ove terapije treba doneti posle brižljivog razmatranja svakog pojedinog slučaja.

Blage do umerene reakcije povezane sa infuzijom (IRR) (videti odeljak *Neželjena dejstva*) obično reaguju na smanjenje brzine infuzije. Brzina infuzije može da se poveća po ublažavanju simptoma.

#### Prva infuzija:

Preporučena inicijalna brzina infuzije leka Blitzima je 50 mg/h; posle prvih 30 minuta može se povećavati za 50 mg/h na svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/h.

#### Naredne infuzije

## *Sve indikacije*

Naredne infuzije leka Blitzima se mogu davati inicijalnom brzinom od 100 mg/h i potom povećavati za 100 mg/h na svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/h.

### **Kontraindikacije**

#### Kontraindikacije za upotrebu kod non-Hodgkinovog limfoma i hronične limfocitne leukemije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, mišje proteine ili bilo koji od ekscipijenasa, navedenih u odeljku 6.1.

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

Pacijenti u teškom imunokompromitovanom stanju.

#### Kontraindikacije za upotrebu kod reumatoidnog artritisa, granulomatoze sa poliangiitisom i mikroskopskog poliangiitisa

Preosetljivost na aktivnu supstancu, mišje proteine ili bilo koji od ekscipijenasa, navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*

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

Pacijenti u teškom imunokompromitovanom stanju.

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

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, u medicinskom kartonu pacijenta trebalo bi da bude jasno evidentirano (ili navedeno) zaštićeno ime leka i broj serije primenjenog leka.

#### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

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

Vrlo retki slučajevi fatalne PML su zabeleženi tokom praćenja primene rituksimaba. Pacijente treba pratiti u redovnim intervalima na svaki novi ili pogoršanje postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu da ukazuju na PML. Ukoliko se posumnja na pojavu PML, dalja primena leka mora biti obustavljena dok se ne isključi PML. Kliničar treba da proceni pacijenta i da odredi da li su simptomi indicija neurološke disfunkcije i, ukoliko je tako, da li ti simptomi možda ukazuju na PML. Treba razmotriti konsultacije sa neurologom ukoliko je klinički indikovano.

Ukoliko postoji ma kakva sumnja, treba razmotriti dalju procenu, uključujući i NMR, poželjno sa kontrastom, CSF testiranje na JC virusnu DNK i ponovljene neurološke procene.

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

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

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

### Ne-Hodgkin-ov limfom i hronična limfocitna leukemija

#### *Infuzijske reakcije*

Primena leka rituksimab povezuje se sa reakcijama na infuziju, koje mogu biti u vezi sa oslobađanjem citokina i/ili drugih hemijskih medijatora. Sindrom oslobađanja citokina možda se klinički neće moći razlikovati od akutnih reakcija preosetljivosti.

Ovaj skup reakcija, koje obuhvataju sindrom oslobađanja citokina, sindrom lize tumora, anafilaktičke reakcije i reakcije preosetljivosti, opisuje se u nastavku.

Pri primeni rituksimaba u formulaciji za intravensku primenu, posle stavljanja u promet, prijavljene su teške, fatalne reakcije na infuziju, koje su nastupile 30 minuta do 2 sata posle početka prve intravenske infuzije rituksimaba. Kod reakcija su bili karakteristični plućni događaji, a u nekim slučajevima su uključivale brzu lizu tumora i osobine sindroma lize tumora uz povišenu temperaturu, drhtavicu, ukočenost, hipotenziju, urtikariju, angioedem i druge simptome (videte odeljak *Neželjena dejstva*).

Teški oblik sindroma oslobađanja citokina se odlikuje teškom dispnejom, često praćenom bronhospazmom i hipoksijom, uz povišenu temperaturu, drhtavicu, ukočenost, urtikariju i angioedem. Ovaj sindrom može da bude povezan sa nekim osobinama sindroma liziranja tumora kao što su hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcijemija, hiperfosfatemija, akutna bubrežna insuficijencija, povišenom laktatdehidrogenazom LDH, a može biti povezan i sa akutnom respiratornom insuficijencijom i smrću. Akutna respiratorna insuficijencija može biti praćena događajima kao što su plućna intersticijalna infiltracija ili edem koji je vidljiv na rendgenskom snimku. Ovaj sindrom se često manifestuje u roku od jedan do dva sata po započinjanju prve infuzije. Pacijenti koji su već patili od plućne insuficijencije ili su imali infiltraciju tumora u pluća mogu biti izloženi većem riziku od lošeg ishoda i treba ih tretirati s posebnom pažnjom. Pacijente koji razviju teški sindrom oslobađanja citokina treba odmah skinuti s infuzije (videti odeljak *Doziranje i način primene*.) i treba im dati agresivnu simptomatsku terapiju. Budući da inicijalno ublažavanje kliničkih simptoma može biti praćeno pogoršanjem, ove pacijente treba brižljivo pratiti sve dok se sindrom liziranja tumora i plućna infiltracija ne razreše ili isključe. Dalje lečenje pacijenata po kompletnom povlačenju znakova i simptoma retko dovodi do ponavljanja težeg sindroma oslobađanja citokina.

Pacijente sa velikim tumorskim opterećenjem ili velikim brojem ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) malignih ćelija u cirkulaciji, kao što su pacijenti sa HLL-om, koji mogu biti izloženi visokom riziku od posebno teškog sindroma oslobađanja citokina treba tretirati sa izuzetnim oprezom. Ove pacijente treba vrlo brižljivo pratiti tokom prve infuzije. Treba razmisliti i o mogućnosti još sporije prve infuzije kod ovih bolesnika, ili o podeli doze u dva dana tokom prvog ciklusa i svakog sledećeg ciklusa ukoliko je broj limfocita još uvek  $> 25 \times 10^9/L$ .

Različite neželjene reakcije vezane s infuzijom primećene su kod 77% pacijenata lečenih

rituksimabom (uključujući sindrom oslobađanja citokina praćen hipotenzijom i bronhospazmom kod 10% bolesnika) videti odeljak *Neželjena dejstva*. Ovi simptomi su obično reverzibilni s prekidom infuzije rituksimaba i davanjem antipiretika, antihistaminika, i povremeno kiseonika, i.v. fiziološkog rastvora ili bronhodilatatora i glukokortikoida po potrebi. Molimo da u vezi sa teškim reakcijama pročitate gore deo o sindromu oslobađanja citokina.

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

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

Budući da tokom infuzije leka rituksimab može doći do hipotenzije, treba razmisliti o uzdržavanju od antihipertenzivne terapije 12 časova pre infuzije leka rituksimab.

#### *Kardiološki poremećaji*

Angina pektoris, srčane aritmije kao što su atrijski flater i fibrilacija, srčana insuficijencija i/ili infarkt miokarda zabeleženi su kod bolesnika koji su primali rituksimab. Prema tome, pacijenti koji su patili od srčanih oboljenja i/ili su primali kardiotoksičnu hemioterapiju moraju se držati pod strogim nadzorom.

#### *Hematološka toksičnost*

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

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

#### *Infekcije*

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

Lekari treba da budu obazrivi pri razmatranju primene leka rituksimab kod pacijenata sa istorijom rekurentnih ili hroničnih infekcija ili sa postojećim stanjem koje može biti predispozicija za ozbiljnu infekciju (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Kod ispitanika koji su primali rituksimab zabeleženi su slučajevi reaktivacije hepatitisa B, uključujući i neke slučajeve fulminantnog hepatitisa sa fatalnim ishodom. Većina ovih pacijenata bila je izložena i citotoksičnoj hemioterapiji. Ograničeni podaci iz jedne studije kod pacijenata sa relaps/refraktarnom HLL ukazuju na to da terapija rituksimabom može takođe da pogorša ishod primarne hepatitisa B infekcije. Pre početka terapije lekom rituksimab uvek treba uraditi skrining na hepatitis B kod pacijenata sa rizikom na HBV infekciju. Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih markera, u skladu sa lokalnim smernicama. Pacijenti sa aktivnim

hepatitisom B ne smeju se lečiti lekom rituksimab Kod pacijenata sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) treba pre početka lečenja konsultovati hepatologe i treba ih pratiti i lečiti u skladu sa lokalnim standardima u cilju prevencije reaktivacije hepatitisa B.

Posle stavljanja rituksimaba u promet, prijavljeni su vrlo retki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata sa NHL-om i HLL-om (videti odeljak 4.8). Većina pacijenata dobijala je rituksimab u kombinaciji sa hemioterapijom ili u okviru transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

#### *Imunizacija*

Nije ispitivana bezbednost imunizacije vakcinama sa živim virusima po davanju terapije lekom rituksimab

kod pacijenata sa NHL-om i HLL-om i vakcinacija živim virusnim vakcinama se ne preporučuje.

Pacijenti lečeni lekom rituksimab mogu da prime vakcinu sa atenuisanim virusima. Ipak, odgovor na ovakvu vrstu vakcinacije može biti smanjen. U nerandomizovanoj studiji, pacijenti sa relapsom NHL niskog gradusa, koji su primili rituksimab monoterapiju, imali su nižu stopu odgovora na vakcinaciju antigenom tetanusa (16% vs. 81%) i *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) neoantigenom (4% vs. 76% kada je procenjavano >dvostruko povećanje titra antitela) u poređenju sa zdravim nelečenim ispitanicima u kontrolnoj grupi. Za pacijente sa HLL-om pretpostavljeni su slični rezultati, s obzirom na sličnosti između ove dve bolesti, ali ovo nije ispitivano u kliničkim studijama.

Srednji pre-terapijski titar antitela na panel antigena (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, zauške, rubela, varicela) održavan je tokom najmanje 6 meseci nakon terapije rituksimabom.

#### *Kožne reakcije*

Prijavljene su teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neke sa smrtnim ishodom (videti odeljak . *Neželjena dejstva*). U ovim slučajevima, uz sumnju na povezanost sa lekom rituksimab, terapiju treba trajno obustaviti.

#### Reumatoidni artritis, granulomatoza sa poliangiitisom i mikroskopski polianagiitis

##### *Pacijenti sa reumatoidnim artritismom koji prethodno nisu lečeni metotreksatom*

Ne preporučuje se primena leka rituksimab kod pacijenata koji nisu primali metotreksat, jer nije ustanovljen povoljan odnos koristi i rizika.

##### *Reakcije povezane sa infuzijom*

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

Tokom postmarketinškog praćenja leka, kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom prijavljene su teške reakcije vezane za infuziju leka sa smrtnim ishodom. Kod reumatoidnog artritisa najveći deo događaja vezanih za infuziju, prijavljenih iz kliničkih studija, su bili blagog do umerenog intenziteta. Najčešći simptomi su bili alergijske reakcije kao što su glavobolja, svrab, iritacija grla, crvenilo, osip, urtikarija, hipertenzija i pireksija. Uopšteno, proporcija pacijenata koji su doživeli neku infuzijsku reakciju je bila veća nakon prve infuzije nego nakon druge infuzije bilo kog ciklusa lečenja. Incidenca reakcija povezanih sa infuzijom (IRR) se smanjivala sa svakim sledećim ciklusom lečenja (pogledati odeljak *Neželjena dejstva*). Zabeležene reakcije su obično bile reverzibilne sa smanjenjem brzine, ili sa obustavljanjem infuzije rituksimaba i davanjem antipiretika, antihistaminika i, povremeno, kiseonika, i.v.



fiziološkog rastvora ili bronhodilatatora i po potrebi, glukokortikoida. Treba pažljivo pratiti pacijente sa postojećim srčanim problemima i one koji su prethodno već imali neku kardiopulmonarnu neželjenu reakciju. U zavisnosti od težine reakcije vezane za infuziju i intervencija koje ona zahteva, privremeno ili potpuno obustaviti davanje leka rituksimab. U većini slučajeva, ova infuzija se može ponovo započeti sa 50% smanjenjem brzine (npr. sa 100 mg/h na 50 mg/h) kada se simptomi potpuno povuku.

Kada se daje rituksimab, za slučaj da dođe do alergijske reakcije, treba imati na raspolaganju za hitnu primenu sve lekove za terapiju reakcija preosetljivosti, npr. epinefrin (adrenalin), antihistaminike i glukokortikoide.

Nema podataka o bezbednosti davanja leka rituksimab pacijentima sa umerenom srčanom insuficijencijom

(klasa III po klasifikaciji NYHA) ili teškom, nekontrolisanom kardiovaskularnom bolešću. Kod pacijenata lečenih rituksimabom, zabeležena je pojava simptomatske manifestacije prethodno postojećeg ishemičnog stanja srca, kao što je angina pectoris, kao i atrijalna fibrilacija i flater. Prema tome, kod bolesnika za koje znamo da imaju kardiološku anamnezu i kod onih koji su prethodno već ispoljili neželjene kardiopulmonarne reakcije, treba unapred voditi računa o riziku od kardiovaskularnih komplikacija koje mogu da nastanu zbog reakcija na infuziju i te pacijente treba pažljivo pratiti tokom davanja leka rituksimab. Budući da tokom infuzije rituksimaba može doći do hipotenzije, treba razmisliti o obustavljanju svih antihipertenzivnih lekova 12 časova pre davanja infuzije leka rituksimab.

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

#### *Kardiološki poremećaji*

Angina pectoris, srčane aritmije kao što su atrijalni flater i fibrilacija, srčana insuficijencija i/ili infarkt miokarda zabeleženi su kod bolesnika koji su primali rituksimab. Zbog toga se pacijenti koji su patili od srčanih oboljenja moraju držati pod strogim nadzorom (videti Reakcije povezane sa infuzijom, gore).

#### *Infekcije*

Na osnovu mehanizma dejstva leka rituksimab i znanja da B ćelije igraju važnu ulogu u održavanju normalnog imunog odgovora pacijenata, postoji povećani rizik od nastanka infekcije tokom terapije lekom rituksimab (videte odeljak *Farmakodinamski podaci*). Teške infekcije, uključujući i one sa smrtnim ishodom, mogu da se pojave tokom terapije lekom rituksimab (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Lek rituksimab ne treba davati pacijentima sa aktivnim i/ili teškim infekcijama (npr. tuberkulozom, sepsom i oportunističkim infekcijama, videti odeljak *Kontraindikacije*) ili onima sa teško kompromitovanim imunitetom (npr. slučajevi kod kojih su nivoi CD4 ili CD8 veoma niski). Lekari treba da budu oprezni kada se razmišlja o upotrebi leka rituksimab kod pacijenata sa istorijom recidivirajućih ili hroničnih infekcija ili osnovnim stanjima koja mogu da predstavljaju dodatnu predispoziciju pacijenata ka teškim infekcijama npr. hipogamaglobulinemija (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se odrede nivoi imunoglobulina pre započinjanja terapije lekom rituksimab

Pacijente kod kojih se pojave znaci i simptomi infekcije po davanju terapije lekom rituksimab treba odmah pregledati i primereno lečiti. Pre davanja narednog ciklusa terapije lekom rituksimab, ove pacijente treba ponovo proceniti da se utvrde potencijalni rizici od infekcije.

Vrlo retki slučajevi fatalne progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) prijavljeni su nakon primene rituksimaba u terapiji reumatoidnog artritisa i autoimunih oboljenja, uključujući sistemski lupus eritematosus (SLE) i vaskulitis.

### *Hepatitis B infekcije*

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

Pre početka terapije lekom rituksimab, uvek treba uraditi skrining na hepatitis B (HBV) kod svih pacijenata.

Potrebno je najmanje odrediti status HBsAg i HBcAb, a testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih markera, u skladu sa lokalnim smernicama. Pacijenti sa aktivnim hepatitisom B ne smeju se lečiti lekom rituksimab. Kod pacijenata sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (bilo HBsAg ili HBcAb) treba pre početka lečenja konsultovati specijaliste za bolesti jetre i treba ih pratiti i lečiti u skladu sa lokalnim medicinskim standardima u cilju prevencije reaktivacije hepatitisa B.

### *Kasna neutropenija*

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

### *Kožne reakcije*

Prijavljene su teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neke sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). U ovim slučajevima, uz sumnju na povezanost sa lekom rituksimab, terapiju treba trajno obustaviti.

### *Imunizacija*

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

Bezbednost imunizacije živim virusnim vakcinama nakon terapije lekom rituksimab nije ispitivana. Stoga se vakcinacija živim virusnim vakcinama ne preporučuje tokom lečenja lekom rituksimab ili tokom deplecije perifernih B ćelija.

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

U sveukupnom iskustvu pri primeni ponovljene terapije rituksimabom tokom jedne godine u reumatoidnom artritisu, udeo pacijenata koji su imali pozitivan titar antitela na *S. pneumoniae*, influenza, zauške, rubelu, varičelu i toksoid tetanusa bio je uglavnom sličan udelu pre uključivanja terapije.

### *Istovremeno/sekvencijalno davanje drugih antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti (DMARD) u reumatoidnom artritisu*

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

Postoje ograničeni podaci iz kliničkih studija da se u potpunosti proceni bezbednost sekvencijalne upotrebe drugih DMARD (uključujući i inhibitore TNF i drugu biološku terapiju) po terapiji lekom

rituksimab (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Dostupni podaci ukazuju da je stopa klinički relevantnih infekcija nepromenjena kada se takva terapija koristi kod pacijenata prethodno lečenih lekom rituksimab, ipak pacijente treba pažljivo posmatrati da se prepoznaju znaci infekcije ako se po terapiji lekom rituksimab koriste biološki agensi i/ili DMARD.

### *Maligniteti*

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

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

U ovom trenutku, podaci o eventualnim interakcijama drugih lekova sa lekom rituksimab su ograničeni.

Kod pacijenata sa HLL, istovremena primena sa rituksimabom nije imala efekta na farmakokinetiku fludarabina ili ciklofosfamida. Štaviše, nije bilo ni efekta fludarabina i ciklofosfamida na farmakokinetiku rituksimaba.

Istovremeno davanje sa metotreksatom nije imalo dejstva na farmakokinetiku rituksimaba kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa.

Pacijenti sa titrom humanih anti-mišjih antitela ili humanih anti-himerskih antitela (engl. *Human Anti-Mouse Antibody/Human Anti-Chimeric Antibody*, HAMA/HACA) mogu imati alergijske reakcije ili reakcije preosetljivosti kada se tretiraju drugim dijagnostičkim ili terapijskim monoklonskim antitelima.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, 283 pacijenta je primilo biloške DMARD nakon rituksimaba. Kod ovih pacijenata stopa klinički relevantnih infekcija dok su bili na terapiji rituksimabom bila je 6,01 na 100 pacijent-godina u poređenju sa 4,97 na 100 pacijent-godina nakon terapije biološkim DMARD.

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog dugog vremena zadržavanja rituksimaba kod pacijenata s deplecijom B-ćelija, žene u reproduktivnom dobu moraju primenjivati efikasne metode kontracepcije u toku i 12 meseci nakon terapije lekom rituksimab.

### Trudnoća

Poznato je da IgG imunoglobulini prolaze kroz placentnu barijeru.

Nivoi B ćelija kod novorođenčadi po izlaganju majki leku rituksimab nisu praćeni u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje adekvatni i dobro kontrolisani podaci iz studija na trudnicama, ali su ipak prolazna deplecija B ćelija i limfocitopenija prijavljene kod nekih novorođenčadi čije su majke tokom trudnoće bile izložene rituksimabu. Slični efekti opaženi su i u ispitivanjima na životinjama (videti odeljak 5.3). Zbog toga lek rituksimab ne bi trebalo davati trudnicama, osim ukoliko potencijalna korist ne prevazilazi potencijalni rizik.

### Dojenje

Nije poznato da li se rituksimab izlučuje u humanom majčinom mleku. Međutim, budući da se IgG majke izlučuje u majčino mleko, i s obzirom da je rituksimab registrovan u mleku ženki majmuna u fazi laktacije, žene ne smeju da doje dok primaju lek rituksimab, niti 12 meseci po okončanju terapije lekom rituksimab.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne efekte rituksimaba na reproduktivne organe.

### **Uticaj leka na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu obavljena ispitivanja dejstva rituksimaba na sposobnosti za vožnju ili upravljanje mašinama, mada farmakološka ispitivanja i neželjena dejstva koja su do danas zabeležena ukazuju na to da rituksimab ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

### **Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila ( Ne-Hodgkin-ov limfom i hronična limfocitna leukemija)

Ukupan bezbednosni profil rituksimaba u terapiji ne-Hodgkin-ovog limfoma i hronične limfocitne leukemije zasnovan je na podacima od pacijenata iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja. Ovi pacijenti lečeni su ili rituksimabom kao monoterapijom (indukciona terapija ili terapija održavanja nakon indukcione terapije), ili u kombinaciji sa hemioterapijom.

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

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

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

- reakcije na infuziju (uključujući sindrom oslobađanja citokina, sindrom lize tumora), videti deo 4.4.
- infekcije, videti deo *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.
- kardiovaskularni događaji, videti deo *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*

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

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija prijavljenih pri primeni rituksimaba kao monoterapija ili u kombinaciji sa hemioterapijom prikazana je u Tabeli 1. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva prikazana su po opadajućoj ozbiljnosti. Učestalosti su definisane kao vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i vrlo retke ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

Neželjene reakcije na lek, zabeležene samo tokom postmarketinškog praćenja i za koje učestalost nije procenjena, navedene su u delu “nepoznato”.

**Tabela 1** Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim studijama ili tokom postmerketinškog praćenja kod pacijenata sa NHL i HLL lečenih rituksimabom kao monoterapijom/terapijom održavanja ili u kombinaciji sa hemioterapijom

| Klasa sistema organa                     | Vrlo česte   | Česte   | Povremene  | Retke   | Vrlo retke  | Nepoznate                       |
|--|--|---|--|---|---|---------------------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>           | bakterijske infekcije, virusne infekcije, +bronhitis                 | sepsa, +pneumonija, +febrilna infekcija, +herpes zoster, + infekcija respiratornog trakta, gljivična infekcija, infekcije nepoznate etiologije, +akutni bronhitis, +sinuzitis, hepatitis B <sup>1</sup> |  | ozbiljne virusne infekcije <sup>2</sup> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> | PML   |                                 |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b> | neutropenija, leukopenija, +febrilna neutropenija, +trombocitopenija | anemija, +pancitopenija, +granulocitopenija   | poremećaji koagulacije, aplastična anemija, hemolitička anemija, limfadenopatija |   | prolazno povećanje nivoa serumskog IgM-a <sup>3</sup> | kasna neutropenija <sup>3</sup> |

| Klasa sistema organa                    | Vrlo česte                                    | Česte   | Povremene | Retke      | Vrlo retke   | Nepoznate   |
|---|---|---|-----------|------------|--|---|
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>      | reakcije na infuziju <sup>4</sup> , angioedem | hiperosetljivost  |           | anafilaksa | sindrom lize tumora, sindrom oslobađanja citokina <sup>4</sup> , serumska bolest | akutna reverzibilna trombocitopenija povezana sa infuzijom <sup>4</sup> |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b> |   | hiperglikemija, smanjenje telesne težine, periferni edem, edem lica, povećanje LDH, hipokalcemija |           |            |  |   |

|                                      |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>     |  |  | depresija, nervoza   |  |  |  |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>    |  | parestezija, hipoestezija, agitacija, nesаница, vazodilatacija, vrtoglavica, anksioznost               | disgeuzija   |  | periferna neuropatija, paraliza facijalisa <sup>5</sup>          | kranijalna neuropatija, gubitak drugih čula <sup>5</sup> |
| <b>Poremećaji oka</b>                |  | Poremećaji suzenja, konjunktivitis   |  |  | ozbiljan gubitak vida <sup>5</sup>                               |  |
| <b>Poremećaji na uha i labirinta</b> |  | tinitus, bol u uhu   |  |  |  | gubitak sluha <sup>5</sup>                               |
| <b>Kardiološki poremećaji</b>        |  | +infarkt miokarda <sup>4 i 6</sup> , aritmija, +atrijalna fibrilacija, tahikardija, +srčani poremećaji | +insuficijencija leve komore, +supraventrikularna tahikardija, +ventrikularna tahikardija, +angina, +ishemija miokarda, bradikardija | ozbiljni kardiološki događaji <sup>4 i 6</sup> | srčana insuficijencija <sup>4 i 6</sup>                          |  |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>         |  | hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija   |  |  | vaskulitis (predominantno kutani), leukocitoklastični vaskulitis |  |

| <b>Klasa sistema organa</b>                                | <b>Vrlo česte</b> | <b>Česte</b>  | <b>Povremene</b>  | <b>Retke</b>                               | <b>Vrlo retke</b>                    | <b>Nepoznate</b>    |
|--|-------------------|---|---|--|--------------------------------------|---------------------|
| <b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b> |                   | bronhospazam <sup>4</sup> , respiratorni poremećaji, bol u grudima, dispneja, pojačan kašalj, rinitis | astma, bronhiolitis obliterans, poremećaji pluća, hipoksija | intersticijalne bolesti pluća <sup>7</sup> | respiratorni poremećaji <sup>4</sup> | plućna infiltracija |

|   |                                      |  |                               |  |  |  |
|---|--------------------------------------|--|-------------------------------|--|--|--|
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                | mučnina                              | povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, disfagija, stomatitis, opstipacija, dispepsija, anoreksija, iritacija grla     | povećanje abdomena            |  | gastro-intestinalne perforacije <sup>7</sup>   |  |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>            | svrab, osip, +alopecija              | urtikarija, znojenje, noćno znojenje, +poremećaji kože   |                               |  | ozbiljne bulozne kožne reakcije, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom) <sup>7</sup> |  |
| <b>Poremećaji mišićno-vezivnog i koštanog tkiva</b> |                                      | hipertenzija, mialgija, artralgijska bol u leđima bol u vratu, bol   |                               |  |  |  |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>       |                                      |  | 4                             |  | bubrežna insuficijencija <sup>4</sup>  |  |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b> | groznica, jeza, astenija, glavobolja | tumorski bol, crvenilo, slabost, sindrom sličan prehladi, +umor, +drhtavica, +multi-organski poremećaji <sup>4</sup> | bol na mestu primene infuzije |  |  |  |
| <b>Ispitivanja</b>                                  | Smanjenje nivoa IgG-a                |  |                               |  |  |  |

Za svako stanje, navedena učestalost pojave zasnovana je na reakcijama svih stepena ozbiljnosti (od blagog do ozbiljnog), osim kod stanja označenih sa "+", gde je učestalost zasnovana samo na ozbiljnim ( $\geq$  stepena 3 NCI uobičajenih kriterijuma toksičnosti) reakcijama. Jedino je najviša učestalost primećena u studijama prijavljena.

<sup>1</sup>uključuje reaktivaciju i primarne infekcije; učestalost zasnovana na R-FC terapijskom režimu kod pacijenata sa relaps/refraktarnim HLL

<sup>2</sup> videti takođe deo *Infekcije* dalje u tekstu

<sup>3</sup> videti takođe deo *Hematološke neželjene reakcije* dalje u tekstu

<sup>4</sup> videti takođe deo *Reakcije na infuziju* dalje u tekstu. Retko su prijavljeni fatalni ishodi

<sup>5</sup>znaci i simptomi kranijalne neuropatije. Javljaju se u različito vreme i do nekoliko meseci nakon završetka terapije rituksimabom

<sup>6</sup> primećeni uglavnom kod pacijenata sa prethodnim kardiološkim stanjima i/ili kardiotoksičnom hemioterapijom i uglavnom su bili povezani sa reakcijama na infuziju

<sup>7</sup> uključuju i fatalne slučajeve

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

### Opis odabranih neželjenih reakcija

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

### *Infekcije*

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

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

### *Hematološke neželjene reakcije*

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



1,7% bolesnika. Tokom terapije održavanja sa rituksimabom tokom 2 godine, leukopenija (5% u odnosu na 2%, stepena 3/4) i neutropenija (10% u odnosu na 4%, stepena 3/4) prijavljene su sa većom incidencom u odnosu na kontrolnu grupu. Incidenca trombocitopenije bila je niska (<1 %, stepena 3/4) i nije se razlikovala između terapijskih grupa. U toku lečenja u studijama sa rituksimabom u kombinaciji sa hemioterapijom, leukopenija stepena 3/4 (R-CHOP 88% u odnosu na CHOP 79%, R-FC 23% u odnosu na FC 12%), neutropenija (R-CVP 24% u odnosu na CVP 14%; R-CHOP 97% u odnosu na CHOP 88%, RFC 30% u odnosu na FC 19% kod prethodno nelečenih pacijenata sa HLL) i pancitopenija (R-FC 3% u odnosu na FC 1% kod prethodno nelečenih pacijenata sa HLL) prijavljene su obično sa većom učestalošću nego pri primeni samo hemioterapije. Ipak, viša incidenca neutropenije kod pacijenata lečenih rituksimabom i hemioterapijom nije bila povezana sa većom incidencom infekcija i infestacija u poređenju sa pacijentima lečenim samo hemioterapijom. U studijama kod prethodno nelečenih pacijenata i pacijenata sa relaps/refraktornom HLL ustanovljeno je da je u do 25% pacijenata lečenih sa R-FC neutropenija bila produženog trajanja (definisano kao broj neutrofila ispod  $1 \times 10^9/L$  između 24 do 42 dana nakon poslednje doze) ili se javljala sa kasnim početkom (definisano kao broj neutrofila ispod  $1 \times 10^9/L$  koji se javljao nakon 42 dana od poslednje doze kod pacijenata bez prethodne neutropenije produženog trajanja ili kod pacijenata koji su se oporavljali pre 42dana), nakon terapije rituksimabom u kombinaciji sa FC. Nije bilo prijavljenih razlika za incidencu anemije. Prijavljeno je i nekoliko slučajeva kasne neutropenije koji su se javljali više od četiri nedelje nakon primene poslednje infuzije rituksimaba. U studiji prve linije kod HLL, pacijenti sa Binet-ovim stadijumom C ispoljili su više neželjenih efekata u grupi koja je bila lečena R-FC terapijom u poređenju sa grupom na FC terapiji (R-FC 83% u odnosu na FC 71%). U studiji sa relaps/refraktornom HLL, trombocitopenija gradusa 3/4 prijavljena je kod 11 % pacijenata u R-FC grupi u poređenju sa 9 % pacijenata u FC grupi.

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

#### *Poremećaji kardiovaskularnog sistema*

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

#### *Respiratorni poremećaji*

Prijavljene su slučajevi intersticijalnih oboljenja pluća, neki sa fatalnim posledicama.

#### *Neurološki poremećaji*

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

Prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (eng. *posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES)/ sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (eng. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*- RPLS). Znaci i simptomi su uključivali smetnje u vidu, glavobolju, napade i promenjen mentalni status sa ili bez pridružene hipertenzije. Dijagnozu PRES/RPLS treba potvrditi snimanjem mozga. Kod prijavljenih slučajeva su prepoznati faktori rizika za PRES/RPLS, koji uključuju i osnovnu bolest pacijenata, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemioterapiju.

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

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

#### *Nivoi IgG-a*

U kliničkim studijama koje su procenjivale terapiju održavanja rituksimabom kod pacijenata sa relaps/refraktarnim folikularnim limfomom srednji nivoi IgG-a bili su ispod donje granice normale (LLN) (< 7 g/L), nakon indukcione terapije i u kontrolnoj i u grupi koja je primala rituksimab. U kontrolnoj grupi, srednji nivo IgG-a postepeno se povećavao do preko LLN, a u grupi koja je primala rituksimab ostao je konstantan. Udeo pacijenata sa IgG nivoima ispod LLN bio je oko 60% u rituksimab grupi tokom dve godine terapije, dok se u kontrolnoj grupi smanjio (36 % nakon 2 godine).

Zabeležen je mali broj spontanih i u literaturi opisanih slučajeva, hipogamaglobulinemije, kod pedijatrijskih pacijenata lečenih rituksimabom, o kojih su neki bili teški i zahtevali su supstitucionu terapiju imunoglobulinom.

Posledice dugotrajne B ćelijske deplecije kod pedijatrijske populacije su nepoznate.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Veoma retko su prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neki sa smrtnim ishodom.

#### *Subpopulacije pacijenata - monoterapija rituksimabom*

Pacijenti starijeg životnog doba (≥65 godina):

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

#### *Voluminozna tumorska masa*

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

#### *Ponovna terapija*

Procenat pacijenata koji prijavljuju neželjene reakcije pri ponovnoj terapiji rituksimabom bio je sličan procentu pacijenata koji prijavljuju neželjene reakcije po inicijalnom izlaganju (bilo kakva neželjena

reakcija i neželjena reakcija stepena 3/4).

#### *Subpopulacije pacijenata – rituksimab kombinovana terapija*

Stariji pacijenti ( $\geq 65$  godina)

Incidenca hematoloških i limfatičkih poremećaja - neželjeni događaji gradusa 3/4 bila je veća kod starijih pacijenata u poređenju sa mlađim pacijentima ( $<65$  godina), sa prethodno nelečenom ili relaps/refraktarnom HLL.

#### Sažetak bezbednosnog profila (reumatoidni artritis)

Ukupan bezbednosni profil rituksimaba u terapiji reumatoidnog artritisa zasnovan je na podacima o pacijenatima iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja.

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

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

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Najčešće neželjene reakcije za koje se smatra da su posledica primanja rituksimaba su bile reakcije vezane za infuziju. Uopštena incidenca javljanja reakcija povezanih sa infuzijom u kliničkim studijama je bila 23% sa prvom infuzijom i smanjivala se sa svakom sledećom infuzijom. Ozbiljne IRR su se javljale povremeno (0.5% pacijenata) i uglavnom su primećene tokom prvog ciklusa lečenja. Pored neželjenih reakcija viđenih u kliničkim studijama za reumatoidni artritis sa rituksimabom, prijavljeni su i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i reakcije slične serumskoj bolesti tokom postmarketinškog praćenja.

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

| Klasa sistema organa    | Vrlo često  | Često  | Povremeno | Retko | Vrlo retko                     |
|-------------------------|---|--|-----------|-------|--------------------------------|
| Infekcije i infestacije | infekcija gornjeg respiratornog trakta, infekcija | bronhitis, sinuzitis, gastroenteritis, tinea pedis |           |       | PML, reaktivacija hepatitisa B |

|  |                  |  |  |  |  |
|--|------------------|--|--|--|--|
|  | urinarnog trakta |  |  |  |  |
|--|------------------|--|--|--|--|

| Klasa sistema organa                                | Vrlo često  | Često  | Povremeno  | Retko   | Vrlo retko                        |
|---|---|--|--|---|-----------------------------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>            |   | neutropenija <sup>1</sup>  |  | kasna neutropenija <sup>2</sup>   | reakcija slična serumskoj bolesti |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                  | <sup>3</sup> reakcije vezane za infuziju (hipertenzija, mučnina, osip, pireksija, svrab, urtikarija, iritacija grla, valunzi, hipotenzija, rinitis, ukočenost, tahikardija, umor, orofaringealni bol, periferni edem, eritem) |  | <sup>3</sup> reakcije vezane za infuziju (generalizovani edem, bronhospazam, šištanje u plućima, edem larinksa, angioneurotski edem, generalizovani pruritus, anafaksa, anafilaktoidna reakcija) |   |                                   |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b> |   |  |  |   |                                   |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>             |   | hiperholesterolemija   |  |   |                                   |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                    |   | depresija, anksioznost   |  |   |                                   |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                   | glavobolja  | parestezija, migrena, vrtoglavica, išijas  |  |   |                                   |
| <b>Kardiološki poremećaji</b>                       |   |  |  | angina pectoris, atrijalna fibrilacija, srčana insuficijencija, infarkt | atrijalni flater miokarda         |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                |   | dispepsija, dijareja, gastroezofagealni refluks, ulceracije u ustima, bol u gornjem abdomenu |  |   |                                   |

|                                   |  |           |  |  |   |
|-----------------------------------|--|-----------|--|--|---|
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |  | alopecija |  |  | toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom), Stivens-Džonsonov sindrom <sup>5</sup> |
|-----------------------------------|--|-----------|--|--|---|

| Klasa sistema organa                                   | Vrlo često                           | Često   | Povremeno | Retko | Vrlo retko |
|--|--------------------------------------|---|-----------|-------|------------|
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog i tkiva |                                      | artralgija / koštano-mišićni bol, osteoartritis, burzitis |           |       |            |
| Ispitivanja  | Smanjena vrednost IgM-a <sup>4</sup> | Smanjena vrednost IgG-a <sup>4</sup>                      |           |       |            |

<sup>1</sup> Kategorija učestalosti ustanovljena je iz laboratorijskih vrednosti koje su prikupljene tokom kliničkih studija, kao deo rutinskog praćenja

<sup>2</sup> kategorija učestalosti ustanovljena je prikupljanjem post-marketinških podataka

<sup>3</sup> Reakcije koje se javljaju tokom ili u roku od 24 časa od infuzije. Videti takođe deo *Reakcije vezane za infuziju*. Reakcije vezane za infuziju mogu nastati kao rezultat preosetljivosti i/ili usled mehanizma dejstva.

<sup>4</sup> Uključuje podatke koji su prikupljeni tokom rutinskog praćenja laboratorijskih vrednosti.

<sup>5</sup> Uključuje fatalne reakcije

## Opis odabranih neželjenih reakcija

### *Višestruki ciklusi lečenja*

Ponavljani ciklusi terapije prate isti profil neželjenih događaja kao onaj koji se beleži posle prvog izlaganja. Stopa javljanja svih neželjenih reakcija nakon prvog izlaganja rituksimabu je bila najviša tokom prvih šest meseci, a potom se smanjivala. Ovo se najviše pripisuje reakcijama vezanim za infuziju (najčešće tokom prvog ciklusa lečenja), egzacerbaciji reumatoidnog artritisa i infekcijama i svi ovi događaji se češće javljaju u prvih šest meseci lečenja.

### *Reakcije vezane za infuziju*

Najčešće neželjene reakcije koje su se javljale nakon primene rituksimaba u kliničkim studijama su bile reakcije vezane za infuziju (infusion related reactions – IRR) (videti tabelu 2). Od 3189 pacijenata lečenih rituksimabom, 1135 (36%) je imalo najmanje jednu IRR, a 733/3189 (23%) pacijenata je imalo IRR nakon prve infuzije prvog izlaganja rituksimabu. Incidenca IRR opada nakon svake sledeće infuzije. U kliničkim studijama je manje od 1% (17/3189) pacijenata imalo ozbiljne IRR. Nije bilo IRR CTC gradusa 4 i nije bilo smrtnih slučajeva kao posledice IRR u kliničkim studijama. Udeo događaja CTC gradusa 3 i pojave IRR koje su dovele do prekida terapije se smanjivao sa svakim narednim ciklusom lečenja, i bio je redak nakon trećeg ciklusa lečenja, nadalje. Premedikacija intravenskim glukokortikoidima značajno je smanjila incidencu i ozbiljnost IRR (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Tokom postmarketinškog praćenja leka prijavljene su teške reakcije vezane za infuziju sa smrtnim ishodom.

U ispitivanju osmišljenom da oceni bezbednost primene brže infuzije rituksimaba kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, pacijenti sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom koji nisu

imali ozbiljnu reakciju povezanu sa infuzijom u toku ili u okviru 24 sata od prve ispitivane infuzije smeli su da prime 2-satnu intravensku infuziju rituksimaba. U ispitivanje nisu mogli biti uključeni bolesnici koji su u anamnezi imali ozbiljnu infuzijsku reakciju na neki biološki lek za reumatoidni artritis. Incidenca, vrste i težina reakcija povezanih sa infuzijom bile su u skladu sa onima opaženim u ranijim ispitivanjima. Nisu opažene ozbiljne reakcije povezane sa infuzijom.

### *Infekcije*

Opšta stopa infekcija iznosila je približno 94 na 100 pacijent-godina kod pacijenata koji su primali rituksimab. Ove infekcije su uglavnom bile blage do umerene i obično su predstavljale infekcije gornjih disajnih puteva i urinarnog trakta. Incidenca ozbiljnih i infekcija koje su zahtevale i.v. primenu antibiotika, iznosila je približno 4 na 100 pacijent-godina. Stopa ozbiljnih infekcija nije pokazala nikakvo značajno povećanje sa primenom ponovljenih ciklusa lečenja. Tokom kliničkih studija prijavljene su infekcije donjeg respiratornog trakta (uključujući pneumoniju) sa sličnom incidencom javljanja u grupi pacijenata koja je primala rituksimab kao u kontrolnoj grupi.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa fatalnim ishodom prijavljeni su nakon primene rituksimaba za lečenje autoimunih bolesti. Ovde spadaju reumatoidni artritis i autoimune bolesti koje nisu registrovane kao indikacija, uključujući sistemski eritemski lupus (SLE) i vaskulitis.

Kod pacijenata sa non-Hodgkin limfomom koji su primali rituksimab u kombinaciji sa citotoksičnom hemioterapijom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (videti ne- Hodgkin limfom).

Reaktivacija hepatitisa B infekcije je vrlo retko bila zapažena i kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa koji su primali rituksimab (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

### *Kardiovaskularni događaji*

Ozbiljni kardiovaskularni događaji su zabeleženi u stopi od 1,3 na 100 pacijent-godina, u grupi pacijenata koji su primali rituksimab, u poređenju sa 1,3 na 100 pacijent-godina u grupi pacijenata na placebo.

Udeo pacijenata koji su imali kardiovaskularne događaje (sve ili samo ozbiljne) nije se povećavao nakon više ciklusa lečenja.

### *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 obuhvatali su smetnje vida, glavobolju, epileptične napade i promenjeno 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 pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemioterapiju.

### *Neutropenija*

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

U placebo kontrolisanim periodima kliničkih studija, 0,94% (13/1382) pacijenata lečenih rituksimabom i 0,27% (2/731) pacijenata koji su primali placebo razvila se teška neutropenija.

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

### *Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva*

Veoma retko su prijavljeni toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom) i Stivens-Džonsonov sindrom, od kojih neki sa smrtnim ishodom.

#### *Laboratorijski poremećaji*

Hipogamaglobulinemija (IgG ili IgM ispod donje granice normalnih vrednosti) primećena je kod pacijenata sa RA koji su lečeni rituksimabom. Nije bilo povećanja stope svih infekcija ili ozbiljnih infekcija nakon pojave sniženih IgG-a ili IgM-a (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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

#### Sažetak bezbednosnog profila (granulomatoza sa poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis)

U kliničkoj studiji za granulomatozu sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom, 99 pacijenata lečeno je rituksimabom (375 mg/m<sup>2</sup>, jednom nedeljno tokom 4 nedelje) i glukokortikoidima (videti odeljak 5.1).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

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

| Klasa sistema organa<br>Neželjena reakcija                 | Rituksimab<br>(n=99) |
|--|----------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>                             |                      |
| Infekcije urinarnog trakta                                 | 7%                   |
| Bronhitis  | 5%                   |
| Herpes zoster  | 5%                   |
| Nazofaringitis   | 5%                   |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>                   |                      |
| Trombocitopenija   | 7%                   |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                         |                      |
| Sindrom oslobađanja citokina                               | 5%                   |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>                    |                      |
| Hiperkalemija  | 5%                   |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                           |                      |
| Nesanica   | 14%                  |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                          |                      |
| Vrtoglavica  | 10%                  |
| Tremor   | 10%                  |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>                               |                      |
| Hipertenzija   | 12%                  |
| Crvenilo   | 5%                   |
| <b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b> |                      |
| Kašalj   | 12%                  |
| Dispneja   | 11%                  |
| Epistaksa  | 11%                  |

|  |     |
|--|-----|
| Zapušen nos  | 6%  |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                 |     |
| Dijareja   | 18% |
| Dispepsija   | 6%  |
| Opstipacija  | 5%  |
| <b>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</b>    |     |
| Akne   | 7%  |
| <b>Poremećaji mišićno- koštanog i vezivnog tkiva</b> |     |
| Grčevi mišića  | 18% |
| Artralgija   | 15% |
| Bol u leđima   | 10% |
| Slabost mišića                                       | 5%  |
| Bol u mišićima i kostima                             | 5%  |
| Bol u ekstremitetima                                 | 5%  |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>  |     |
| Periferni edem                                       | 16% |
| <b>Ispitivanja</b>                                   |     |
| Smanjen nivo hemoglobina                             | 6%  |

## Opis odabranih neželjenih reakcija

### *Reakcije vezane za infuziju*

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

### *Infekcije*

Kod 99 pacijenata lečenih rituksimabom ukupna stopa infekcija iznosila je 237 na 100 pacijent-godina (95% CI 197 – 285), na primarnom preseku nakon 6 meseci. Infekcije su uglavnom bile blage do umerene i uključivale su uglavnom infekcije gornjeg respiratornog trakta, herpes zoster i infekcije urinarnog trakta.

Stopa teških infekcija je iznosila 25 na 100 pacijent-godina. Najčešće prijavljena ozbiljna infekcija u grupi pacijenata koja je primala rituksimab bila je pneumonija, sa stopom od 4%.

### *Maligniteti*

Incidenca maligniteta kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom lečenih rituksimabom u kliničkim studijama iznosila je 2 na 100 pacijent-godina prilikom zatvaranja studije (kada je period praćenja istekao za poslednjeg pacijenta). Na osnovu standardizovanog odnosa incidence, incidenca maligniteta je podjednaka onoj koja je ranije prijavljivana kod pacijenata obolelih od ANCA povezanih vaskulitisa.

### *Poremećaji kardiovaskularnog sistema*

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

### *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 obuhvatali su smetnje vida, glavobolju, epileptične napade i promenjeno 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 pacijenta, hipertenziju, terapiju imunosupresivima i/ili hemioterapiju.

#### *Reaktivacija hepatitisa B*

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

#### *Hipogamaglobulinemija*

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

#### *Neutropenija*

U aktivno kontrolisanoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji neinferiornosti primene rituksimaba u granulomatozi sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom, 24% pacijenata u grupi koja je primala rituksimab (jedan ciklus) i 23% pacijenata u grupi koja je primala ciklofosfamid, razvili su neutropeniju gradusa 3 ili više prema CTC kriterijumima. Neutropenija nije bila povezana sa primetnim povećanjem teških infekcija kod pacijenata lečenih rituksimabom. Efekat primene više ciklusa rituksimaba na razvoj neutropenije kod pacijenata sa granulomatozom sa poliangiitisom i mikroskopskim poliangiitisom nije bio predmet kliničke studije.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Veoma retko prijavljivani su i toksična epidermalna nekroliza (Lielov sindrom) i Stevens-Džonsonov sindrom, od kojih neki slučajevi sa fatalnim posledicama.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

#### **Predoziranje**

Dostupna su ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja na ljudima sa primenom većih doza intravenskih formulacija rituksimaba od odobrenih. Najviša do sada ispitivana intravenska doza rituksimaba iznosi 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), a testirana je u sklopu ispitivanja postupnog povećanja doze kod pacijenata sa HLL-om. Nisu primećeni dodatni bezbednosni signali.

Ukoliko dođe do predoziranja treba odmah prekinuti infuziju i pažljivo pratiti pacijenta.

U postmarketinškom praćenju prijavljeno je pet slučajeva predoziranja rituksimabom. U tri slučaja nije bilo prijavljenih neželjenih događaja. Dva neželjena događaja koja su prijavljena su bila simptomi slični gripu, pri dozi od 1,8 g rituksimaba, i fatalni respiratorni kolaps, pri dozi od 2 g rituksimaba.

### **Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid  
Natrijum-citrat, dihidrat  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije

### **Inkompatibilnost**

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

### **Rok upotrebe**

Neotvorena bočica  
3 godine

### **Rok upotrebe posle razblaženja:**

Pripremljeni rastvor za infuziju rituksimaba je fizički i hemijski stabilan u trajanju od 24 sata na 2°C do 8°C i potom još 12 časova na sobnoj temperaturi (ne višoj od 30°C).

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

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°-8°C). Bočicu čuvati u spoljašnjoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja leka nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je prozirno staklo tipa I sa butil gumenim zatvaračem sa sadržajem 500 mg rituksimaba u 50mL. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i rukovanje lekom**

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

Aseptičnim putem izvući neophodnu količinu leka Blitzima i razblažiti do izračunate koncentracije od 1 do 4 mg/mL rituksimaba u kesi za infuziju koja sadrži sterilni, apirogeni natrijum-hlorid 9mg/mL (0,9%) rastvor za injekcije ili 5% rastvor D-glukoze u vodi. Za mešanje ovog rastvora, pažljivo okrenite kesu da se izbegne stvaranje pene. Mora se voditi računa da se obezbedi sterilnost pripremljenog rastvora. Budući da ovaj lek ne sadrži nikakve antimikrobne konzervanse ili bakteriostatske agense, mora se primeniti aseptična tehnika. Parenteralne lekove treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica i promenu boje pre aplikacije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

NAPOMENA: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa rešenjem o ispravci broj 515-14-00503-2018-8-003 od 09.01.2019.