

**Pismo liječnicima o rituximabu (MabThera) i progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) u liječenju oboljelih od autoimunih bolesti uključujući i reumatoidni artritis**

Poštovani,

Roche d.o.o. u suradnji sa Agencijom za lijekove i medicinske proizvode vas želi obavijestiti o važnim novim podacima vezanim uz sigurnost liječenja Mabtherom (rituximab).

MabThera (rituximab) je monoklonsko antitijelo koje predstavlja glikozilirani imunoglobulin, a indicirana u liječenju :

- bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji prethodno nisu liječeni
- bolesnika sa recidiviranim/refraktornim folikularnim limfomom koji su odgovorili na početno liječenje kemoterapijom uz MabTheru ili bez nje
- bolesnika oboljelih od folikularnog limfoma stadija III-IV koji su rezistentni na prethodno primljenu kemoterapiju ili kod kojih je došlo do recidiva nakon kemoterapije
- bolesnika sa CD20 pozitivnim difuznim ne-Hodgkinovim limfomom velikih B stanica u kombinaciji sa CHOP kemoterapijom
- odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u kombinaciji s metotreksatom kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primjenu drugih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), uključujući liječenje inhibitorima faktora nekroze tumora (TNF) ili ih nisu podnosili

MabThera nije indicirana za liječenje drugih autoimunih bolesti.

**Sažetak**

- u lipnju 2008. godine, prijavljen je slučaj razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod bolesnika sa reumatoidnom artritismom koji je sudjelovao u kliničkoj studiji sa dugotrajnim praćenjem sigurnosti
- PML je nastala 18 mjeseci nakon primjene zadnje doze MabThere
- ocjenu povezanosti primjene Mabthere i nastanka PML u ovom slučaju otežava istovremena primjena kemoterapije za orofaringealni karcinom koji se razvio kod bolesnika

**Daljnje informacije o sigurnosti**

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je rijetka, progresivna i demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja obično dovodi do smrti ili teškog oštećenja. PML je uzrokovana aktivacijom JC virusa, polioma virusa koji se nalazi u latentnom obliku u 80% zdravih odraslih osoba. JC virus obično ostaje latentan, a tipično samo uzrokuje PML kod imunokompromitiranih bolesnika. Čimbenici aktivacije latentnog virusa nisu posve razumljivi.

Pet slučajeva PML-a je prijavljeno u bolesnika liječenih od autoimunih bolesti: 2 slučaja kod sistemskog eritematoznog lupusa te po jedan kod Wegenerove granulomatoze, vaskulitisa i reumatoidnog artritisa jedinoj odobrenoj indikaciji u liječenju autoimunih bolesti.

MabThera se koristi više od 10 godina u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma i drugih hematoloških malignih bolesti. Ukupno, od dolaska na tržište, MabTherom je liječeno oko 1.5 miliona ljudi. Do 29. srpnja 2008. kompanija je zaprimila 76 slučajeva dokazane ili suspektne PML zabilježenih kod bolesnika liječenih MabTherom u odobrenim i neodobrenim indikacijama (69 u onkološkim, 1 u hematološkoj, 5 u autoimunim te 1 u nepoznatoj indikaciji).

### **Preporuke liječnicima**

Liječnici moraju biti upoznati sa mogućim prvim simptomima i znakovima koji bi mogli ukazivati na PML. Oni uključuju vizualne poremećaje, motoričku disfunkciju, poremećaje kognitivnih funkcija obično udruženih sa nespretnošću, sljepoćom, izrazitom slabošću kao što je hemipareza i promjenama ponašanja. Dodatni znakovi su senzorički deficiti, vertigo i konvulzivni napadaji.

Ukoliko bolesnik razvije ove simptome, liječenje MabTherom treba prekinuti do isključenja dijagnoze PMLa.

Kliničar treba utvrditi da li su simptomi indikativni za neurološku disfunkciju i ako je tako, da li upozoravaju na PML. Ukoliko postoji ikakva dvojba, treba provesti daljnju obradu koja može uključivati magnetsku rezonancu (MRI), lumbalnu punkciju kojom se testira prisutnost DNA JC virusa u likvoru te ponovljene neurološke preglede.

Kod bolesnika koji razviju PML potrebno je terapiju MabTherom prekinuti, a u obzir uzeti i smanjenje ili prekid ostale konkomitantne imunosupresivne terapije. Nisu poznate mjere kojima se pouzdano sprečava ili adekvatno liječi PML.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Molimo Vas da sve zapažene nuspojave, sukladno Zakonu o lijekovima i medicinskim proizvodima, prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@almp.hr](mailto:nuspojave@almp.hr)).

Dodatne informacije ili odgovore na pitanja o PMLu povezanom s primjenom MabThera zatražite od tvrtke Roche d.o.o. Banjavčičeva 22, Zagreb (tel: 01/4722-333, fax: 01/4722-300, e-mail: [drugsafety.croatia@roche.com](mailto:drugsafety.croatia@roche.com)). Kontakt osobe su dr. Vedran Đukić ili dr. Suzana Kober.  
S poštovanjem,

Dr. Vedran Đukić  
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju  
Roche d.o.o.

