

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxience 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ruxience 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ruxience 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrs ml satur 10 mg rituksimaba (*rituximab*).
Katrā 10 ml flakonā ir 100 mg rituksimaba.

Ruxience 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrs ml satur 10 mg rituksimaba (*rituximab*).
Katrā 50 ml flakonā ir 500 mg rituksimaba.

Rituksimabs ir ar gēnu inženierijas palīdzību radīta himēriska peles/cilvēka monoklonāla anti viela, kas ir glikozēta imūnglobulīna veidā ar cilvēka IgG1 konstantiem posmiem un peles vieglās ķēdes un smagās ķēdes dažādām posmu sekvencēm. Anti viela tiek iegūta no zīdītāju (Ķīnas kāmjā olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrīta ar afinitātes hromatogrāfiju un jonu apmaiņu, ietverot specifiskas vīrusu inaktivācijas un atdalīšanas procedūras.

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ruxience indicēts pieaugušajiem šādu indikāciju gadījumā.

Nehodžkina limfoma (NHL)

Ruxience indicēts iepriekš neārstētu pieaugušu pacientu, kuriem ir III-IV stadijas folikulāra limfoma, ārstēšanai kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Ruxience balstterapija indicēta folikulāras limfomas ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem ar atbildes reakciju uz indukcijas terapiju.

Ruxience monoterapija indicēta pieaugušu pacientu, kuriem ir III-IV stadijas pret ķīmijterapiju rezistentā folikulārā limfoma vai divi vai vairāki slimības recidīvi pēc ķīmijterapijas, ārstēšanai.

Ruxience indicēts pieaugušu pacientu, kuriem ir CD20 pozitīva difūza lielo B šūnu nehhodžkina limfoma, ārstēšanai kombinācijā ar CHOP (ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns, prednizolons) ķīmijterapiju.

Ruxience kombinācijā ar ķīmijterapiju ir indicēts iepriekš neārstētas, progresējušas stadijas CD20 pozitīvas difūzas lielo B šūnu limfomas (DLBŠL), Bērkitā (*Burkitt*) limfomas (BL)/Bērkitā leikozes (nobriedušu B šūnu akūtas leikozes) (BAL) vai Bērkitā limfomai līdzīgās limfomas (BLL) ārstēšanai pediatriem pacientiem (vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem).

Hroniska limfoleikoze (HLL)

Ruxience kombinācijā ar ķīmijterapiju ir indicēts pacientu ar iepriekš neārstētu un recidivējošu/refraktāru HLL ārstēšanai. Ir pieejami tikai ierobežoti dati par efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar monoklonālām antivielām, to skaitā rituksimabu, vai pacientiem, kuriem bija rezistence pret iepriekšēju ārstēšanu ar rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Reimatoīdais artrīts

Ruxience kombinācijā ar metotreksātu indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar smagu aktīvu reimatoīdu artrītu, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz citām slimību modificējošajām pretreimatisma zālēm jeb SMPRZ (tai skaitā arī vienu vai vairākiem audzēja nekrozes faktora jeb ANF inhibitoru) vai to nepanesība.

Ir pierādīts, ka Ruxience lietošana kombinācijā ar metotreksātu palēnina rentgenoloģiski diagnosticēto locītavu bojājumu progresēšanu un uzlabo fiziskās funkcijas.

Granulomatoze ar poliangītu un mikroskopisks poliangīts

Ruxience kombinācijā ar glikokortikoidiem ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangītu (Vegenera) (GPA) un pacientus ar mikroskopisko poliangītu (MPA).

Ruxience kombinācijā ar glikokortikoidiem ir indicēts remisijas indukcijai pediatriem pacientiem (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem) ar smagu, aktīvu GPA (Vegenera) vai MPA.

Pemphigus vulgaris

Ruxience indicēts, lai ārstētu pacientus ar vidēji smagu vai smagu *pemphigus vulgaris* (PV).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ruxience jāievada pieredzējuša veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā un telpā, kur nekavējoties pieejamas visas atdzīvināšanas iekārtas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Premedikācija un profilaktiska zāļu lietošana

Pirms katras Ruxience ievadīšanas reizes vienmēr jāveic premedikācija, kurā ietilpst pretardzības līdzeklis un antihistamīna līdzeklis, piemēram, paracetamols un difenhidramīns.

Ja nehhodžkina limfomas un HLL terapijā Ruxience nelieto kombinācijā ar glikokortikoidus saturošu ķīmijterapiju, pieaugušiem pacientiem jāapsver premedikācija ar glikokortikoidiem.

Pediatriem pacientiem ar nehodžkina limfomu 30-60 minūtes pirms Ruxience infūzijas sākuma jāveic premedikācija ar paracetamolu un H1 antihistamīnu (difenhidramīns vai līdzvērtīgs līdzeklis). Pacientam jāievada arī prednizons, kā norādīts 1. tabulā.

Lai samazinātu audzēja sabrukšanas sindroma risku, pacientiem ar HLL 48 stundas pirms ārstēšanas sākuma ieteicama profilakse ar atbilstošu hidratāciju un līdzekļiem, kas samazina urīnskābes veidošanos. Pacientiem ar HLL, kuriem limfocītu skaits ir $> 25 \times 10^9/l$, neilgi pirms Ruxience infūzijas ieteicams intravenozi ievadīt 100 mg prednizona vai prednizolona, lai samazinātu akūtu infūzijas reakciju un/vai citokīnu atbrīvošanās sindroma rādītāju un smaguma pakāpi.

Lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju (ISR) biežumu un smaguma pakāpi, pacientiem ar reimatoīdo artrītu, GPA, MPA vai *pemphigus vulgaris* jāsaņem 100 mg metilprednizolona intravenozi, un šo zāļu lietošanai jābūt pabeigtai 30 minūtes pirms katras Ruxience infūzijas.

Pieaugušiem pacientiem ar GPA vai MPA pirms pirmās Ruxience infūzijas ieteicams intravenozi 1 – 3 dienas ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienas devā (pēdējo metilprednizolona devu var ievadīt vienā dienā ar pirmo Ruxience infūziju). Pēc tam Ruxience terapijas laikā un pēc 4 nedēļas ilga Ruxience terapijas indukcijas kursa iekšķīgi jālieto prednizons 1 mg/kg/dienā (nedrīkst pārsniegt 80 mg dienā un jāsamazina, cik ātri vien iespējams, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību).

Pieaugušiem pacientiem ar GPA, MPA vai PV Ruxience terapijas laikā un pēc tās beigām pēc vajadzības ieteicama *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) profilakse atbilstoši vietējām klīniskās prakses vadlīnijām.

Pediatrikā populācija

Smagu vaskulīta simptomu ārstēšanai pediatriem pacientiem ar GPA vai MPA pirms pirmās Ruxience intravenozās infūzijas intravenozi jāsaņem trīs metilprednizolona dienas devas 30 mg/kg dienā (nedrīkst pārsniegt 1 g/dienā). Pirms pirmās Ruxience infūzijas intravenozi var ievadīt līdz trīs papildu 30 mg/kg metilprednizolona dienas devām.

Pēc intravenozas metilprednizolona ievadīšanas pabeigšanas pacientiem jāsaņem prednizons iekšķīgi 1 mg/kg dienā (nedrīkst pārsniegt 60 mg/kg dienā) un atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai pēc iespējas ātrāk tā deva pakāpeniski jāsamazina (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriem pacientiem ar GPA vai MPA Ruxience terapijas laikā un pēc tās pabeigšanas pēc vajadzības ieteicama *Pneumocystis jirovecii* izraisītas pneimonijas (PJP) profilakse.

Devas

Svarīgi ir pārbaudīt zāļu marķējumu, lai pārliecinātos, ka pacientam tiek ievadīta atbilstoša zāļu forma atbilstoši ordinācijai.

Nehodžkina limfoma

Folikulāra nehodžkina limfoma

Kombinēta terapija

Ruxience ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas terapijai pacientiem ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu ir: 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma ciklā līdz 8 ciklu garumā.

Ruxience jālieto katra ķīmijterapijas cikla 1. dienā pēc ķīmijterapijas glikokortikosteroīdu komponenta intravenozas ievadīšanas, ja tas piemērojams.

Balstterapija

- Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma

Lietojot Ruxience balstterapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu folikulāru limfomu, kuriem novērota atbildes reakcija uz indukcijas terapiju, tā ieteicamā deva ir: 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 2 mēnešiem (sākot lietot 2 mēnešus pēc pēdējās indukcijas terapijas devas) līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus (kopā 12 infūzijas).

- Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

Lietojot Ruxience balstterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem novērota atbildes reakcija uz indukcijas terapiju, tā ieteicamā deva ir: 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 3 mēnešiem (sākot lietot 3 mēnešus pēc pēdējās indukcijas terapijas devas) līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus (kopā 8 infūzijas).

Monoterapija

- Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

Ieteicamā deva Ruxience monoterapijas gadījumā, ko izmanto indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem ar folikulāru limfomu III–IV stadijā, kuri ir rezistenti pret ķīmijterapiju vai kuriem ir otrs vai tālāks recidīvs pēc ķīmijterapijas, ir: 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā četru nedēļu garumā.

Atkārtotai ārstēšanai ar Ruxience monoterapijas veidā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem ir novērota atbildes reakcija uz iepriekš veiktu ārstēšanu ar rituksimabu monoterapijas veidā, ieteicamā deva ir: 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā četru nedēļu garumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Difūza lielo B šūnu nehodžkina limfoma pieaugušajiem

Ruxience jālieto kombinācijā ar CHOP ķīmijterapiju. Ieteicamā deva ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ievadot katra ķīmijterapijas cikla pirmajā dienā astoņu ciklu terapijas kursā pēc CHOP glikokortikoīdu komponentes intravenozas infūzijas. Rituksimaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citām ķīmijterapijas shēmām difūzas lielo B šūnu nehodžkina limfomas gadījumā nav pierādīta.

Devas pielāgošana terapijas laikā

Ruxience devas nav ieteicams samazināt. Lietojot Ruxience kombinācijā ar ķīmijterapiju, jāpiemēro parastā, ķīmijterapijas līdzekļiem atbilstošā devas samazināšana.

Hroniska limfoleikoze

Iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru slimību Ruxience ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma pirmā ārstēšanas cikla 0. dienā, pēc tam lietojot 500 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma katra nākamā cikla pirmajā dienā kopā sešus ciklus. Ķīmijterapija jālieto pēc Ruxience infūzijas.

Reimatoīdais artrīts

Pacientiem, kurus ārstē ar Ruxience, jāiedod pacienta brīdinājuma karte katrā infūzijas reizē.

Ruxience kurss sastāv no divām intravenozām infūzijām pa 1000 mg. Ieteicamā Ruxience deva ir 1000 mg intravenozas infūzijas veidā, kam seko otra 1000 mg intravenoza infūzija pēc divām nedēļām.

Nākamo kursu nepieciešamība jāvērtē 24 nedēļas pēc iepriekšējā kursa. Atkārtota ārstēšana jāveic, ja saglabājusies slimības aktivitāte, pretējā gadījumā atkārtota ārstēšana jāatliek, līdz atjaunojas slimības aktivitāte.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 16 – 24 nedēļu laikā pēc pirmā terapijas kursa. Attiecībā uz pacientiem, kuriem šajā laika posmā nav pierādīts terapeitisks ieguvums, rūpīgi jāpārvērtē turpmākas terapijas lietderība.

Granulomatoze ar poliangītu (GPA) un mikroskopisks poliangīts (MPA)

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Ruxience, katrā infūzijas reizē jāiedod pacienta brīdinājuma karte.

Remisijas indukcija pieaugušajiem

Ieteicamā Ruxience deva remisijas terapijas indukcijai pieaugušajiem pacientiem ar GPA un MPA ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas ievadīta intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā 4 nedēļas (kopā četras infūzijas).

Balstterapija pieaugušajiem

Ja remisija ir inducēta ar Ruxience, pieaugušiem pacientiem ar GPA un MPA balstterapija jāsāk ne ātrāk par 16 nedēļām pēc pēdējās Ruxience infūzijas.

Ja remisija inducēta ar citiem terapijā parasti lietotajiem imūnsupresantiem, Ruxience balstterapija jāuzsāk 4 nedēļu periodā pēc slimības remisijas iestāšanās.

Ruxience jāievada ar divām 500 mg intravenozām infūzijām, starp kurām ir divu nedēļu starplaiks un kam turpmāk seko 500 mg devas intravenoza infūzija ik pēc 6 mēnešiem. Pacientiem jāsaņem Ruxience vismaz 24 mēnešus pēc remisijas (klīnisko pazīmju un simptomu neesamība) iestāšanās. Pacientiem ar iespējami augstāku recidīva risku ārsti var apsvērt ilgāku balstterapiju ar Ruxience, līdz 5 gadiem.

Pemphigus vulgaris

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Ruxience, katrā infūzijas reizē jāiedod pacienta brīdinājuma karte.

Ruxience ieteicamā deva *pemphigus vulgaris* ārstēšanai ir 1000 mg intravenozas infūzijas veidā, kam pēc divām nedēļām seko otrā 1000 mg intravenoza infūzija, kombinācijā ar glikokortikoīdu kursa devas pakāpenisku samazināšanu.

Balstterapija

500 mg balstdeva intravenozas infūzijas veidā jāievada pēc 12 un 18 mēnešiem un pēc tam, ja nepieciešams, ik pa 6 mēnešiem, pamatojoties uz klīnisko izvērtējumu.

Recidīva ārstēšana

Recidīva gadījumā pacientiem var ievadīt 1000 mg intravenozas infūzijas veidā. Pamatojoties uz klīnisko izmeklējumu rezultātiem, veselības aprūpes speciālistam jāapsver arī glikokortikoīdu terapijas atsākšana vai glikokortikoīda devas palielināšana.

Nākamās infūzijas drīkst ievadīt ne ātrāk par 16 nedēļām pēc iepriekšējās infūzijas.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Nehodžkina limfoma

Pediātriskiem pacientiem vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem ar iepriekš neārstētu progresējušas stadijas CD20 pozitīvu DLBŠL/BL/BAL/BLL Ruxience jālieto kombinācijā ar sistēmisku *Lymphome Malin B* (LMB) ķīmijterapiju (skatīt 1. un 2. tabulu). Ruxience ieteicamā deva ir 375 mg/m² KVL , un to ievada ar intravenozu infūziju. Ruxience devas pielāgošana, kas nav saistīta ar KVL , nav nepieciešama.

Rituksimaba drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem nav pierādīta pie citām indikācijām, izņemot iepriekš neārstētu progresējušas stadijas CD20 pozitīvu DLBŠL/BL/BAL/BLL. Ir pieejami tikai ierobežoti dati par pacientiem līdz 3 gadu vecumam. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Ruxience nedrīkst lietot pediatriem pacientiem ar CD20 pozitīvu difūzu lielo B šūnu limfomu vecumā no dzimšanas brīža līdz < 6 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Ruxience devu ievadišana pediatriem pacientiem ar nehodžkina limfomu

Cikls	Terapijas diena	Norādījumi par ievadišanu
Prefāze (COP)	Ruxience neievada	-
Indukcijas terapijas 1. kurss (COPDAM1)	-2. diena (atbilst prefāzes 6. dienai) Ruxience 1. infūzija	Indukcijas 1. kursa laikā prednizons tiek lietots ķīmijterapijas kursa ietvaros, un tas jālieto pirms Ruxience.
	1. diena Ruxience 2. infūzija	Ruxience ievada 48 stundas pēc Ruxience pirmās infūzijas.
Indukcijas terapijas 2. kurss (COPDAM2)	-2. diena Ruxience 3. infūzija	Indukcijas 2. kursā Ruxience ievadišanas laikā prednizons netiek lietots.
	1. diena Ruxience 4. infūzija	Ruxience ievada 48 stundas pēc Ruxience trešās infūzijas.
Konsolidācijas terapijas 1. kurss (CYM/CYVE)	1. diena Ruxience 5. infūzija	Ruxience ievadišanas laikā prednizons netiek lietots.
Konsolidācijas terapijas 2. kurss (CYM/CYVE)	1. diena Ruxience 6. infūzija	Ruxience ievadišanas laikā prednizons netiek lietots.
Balstterapijas 1. kurss (M1)	Konsolidācijas 2. kursa (CYVE) 25.-28. diena Ruxience neievada	Sāk, tiklīdz pēc konsolidācijas 2. kursa (CYVE) asins šūnu skaits perifēriskajās asinīs ir atjaunojies, un ANC $> 1,0 \times 10^9/l$, bet trombocītu skaits ir $> 100 \times 10^9/l$.
Balstterapijas 2. kurss (M2)	Balstterapijas 1. kursa (M1) 28. diena Ruxience neievada	-
ANC – absolūtais neitrofilo leikocītu skaits; COP – ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizons; COPDAM – ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizolons, doksorubicīns, metotreksāts; CYM – citarabīns (Aracytine, Ara-C), metotreksāts; CYVE – citarabīns (Aracytine, Ara-C), etopozīds (VEposide, VP16).		

2. tabula. Terapijas plāns pediatriem pacientiem ar nehodžkina limfomu: vienlaicīga ķīmijterapija ar Ruxience

Terapijas plāns	Pacientu klasifikācija	Norādījumi par ievadišanu
B klase	III stadija ar augstu LDH līmeni ($> N \times 2$), IV stadija ar negatīvu atradi CNS	Prefāze, kam seko 4 terapijas kursi: 2 indukcijas terapijas kursi (COPADM) ar HDMTX $3g/m^2$ un 2 konsolidācijas terapijas kursi (CYM)
C klase	C1 klase: B-AL ar negatīvu atradi CNS, IV stadija un B-AL ar pozitīvu atradi CNS un	Prefāze, kam seko 6 terapijas kursi: 2 indukcijas terapijas kursi (COPADM) ar HDMTX $8g/m^2$, 2 konsolidācijas terapijas

Terapijas plāns	Pacientu klasifikācija	Norādījumi par ievadīšanu
	negatīvu atradi CSF	kursi (CYVE) un 2 balstterapijas kursi (M1 un M2)
	C3 klase: B-AL ar pozitīvu atradi CSF, IV stadija ar pozitīvu atradi CSF	
Secīgie terapijas kursi jā sāk, tiklīdz ir atjaunojies asins šūnu skaits un to pieļauj pacienta stāvoklis; izņēmums ir balstterapijas kursi, kas tiek veikti ar 28 dienu intervālu.		
BAL – Bērķita leikoze (nobriedušu B šūnu akūta leikoze); CSF – cerebrospīnālais šķidrums; CNS – centrālā nervu sistēma; HDMTX – metotreksāts lielā devā; LDH – laktātdehidrogenāze.		

Granulomatoze ar poliangiītu (GPA) un mikroskopisks poliangiīts (MPA)

Remisijas indukcija

Ruxience ieteicamā deva remisijas indukcijas terapijai pediatriem pacientiem ar smagu, aktīvu GPA vai MPA ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas ievadīta ar intravenozu infūziju reizi nedēļā 4 nedēļas.

Rituksimaba drošums un efektivitāte, pediatriem pacientiem (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem) tādu indikāciju gadījumā, kas nav smags, aktīvs GPA vai MPA, nav pierādīta.

Ruxience nedrīkst lietot smaga, aktīva GPA vai MPA ārstēšanā pediatriem pacientiem līdz 2 gadu vecumam, jo imūnā atbilde uz bērnu vakcīnām pret parastām, ar vakcinēšanu novēršamām bērnu slimībām (piemēram, masalām, cūciņām, masaliņām vai poliomielītu) var nebūt pietiekama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem (> 65 g. v.) nav nepieciešams pielāgot devu.

Lietošanas veids

Pagatavotais Ruxience šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpašu sistēmu. To nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.

Rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nesākas citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas smagu reakciju izpausmes, īpaši smaga aizdusa, bronhu spazmas vai hipoksija, infūzija jāpārtrauc nekavējoties. Pacientiem ar nehodžkina limfomu jāpārbauda, vai nav radies audzēja sabrukšanas sindroms, tai skaitā jāveic atbilstoši laboratoriski izmeklējumi un plaušu infiltrācijas vērtēšanai jāveic krūšu kurvja rentgenogramma. Nevienam pacientam infūziju nedrīkst atsākt, līdz nav izzuduši visi simptomi un normalizējušies laboratoriskie rādītāji un krūšu kurvja rentgenoloģiskā aina. Šai laikā infūzijas sākotnējais ātrums nedrīkst būt lielāks par pusi no iepriekšējā ātruma. Ja tādas pašas smagas blakusparādības rodas otrreiz, katrā konkrētā gadījumā nopietni jāapsver lēmums par ārstēšanas pārtraukšanu.

Vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) (skatīt 4.8. apakšpunktu) parasti samazinās, samazinot infūzijas ātrumu. Simptomiem uzlabojoties, infūzijas ātrumu var palielināt.

Pirmā infūzija

Ieteicamais infūzijas sākuma ātrums ir 50 mg/stundā; pēc pirmajām 30 minūtēm un ik pēc 30 minūtēm to var kāpināt par 50 mg/stundā maksimāli līdz 400 mg/stundā.

Nākamās infūzijas

Visām indikācijām

Nākamās Ruxience devas var ievadīt ar sākotnējo infūzijas ātrumu 100 mg/stundā, ko ik pēc 30 minūtēm var palielināt par 100 mg/stundā, maksimāli līdz 400 mg/stundā.

Pediatrikskie pacienti – nehodžkina limfoma

Pirmā infūzija

Ieteicamais sākotnējais infūzijas ievadīšanas ātrums ir 0,5 mg/kg/stundā (maksimāli 50 mg/stundā); ja pacientam nerodas paaugstinātas jutības vai ar infūziju saistītas reakcijas, ik pēc 30 minūtēm to var palielināt par 0,5 mg/kg/stundā maksimāli līdz 400 mg/stundā.

Nākamās infūzijas

Nākamās Ruxience devas var ievadīt ar sākotnējo ātrumu 1 mg/kg/stundā (ne vairāk par 50 mg/stundā); ik pēc 30 minūtēm to var palielināt par 1 mg/kg/stundā maksimāli līdz 400 mg/stundā.

Tikai reimatoīda artrīta gadījumā

Alternatīva turpmākas, ātrākas infūzijas shēma

Ja pacientiem, lietojot Ruxience 1000 mg devu, saskaņā ar oriģinālo zāļu lietošanas shēmu ievadītas pirmās vai turpmāko infūziju laikā neradās būtiska ar infūziju saistīta reakcija, otrajā vai nākamajās reizēs var veikt ātrāku infūziju, izmantojot tādu pašu koncentrāciju kā iepriekšējām infūzijām (250 ml tilpumu ar 4 mg/ml koncentrāciju). Pirmajās 30 minūtēs sāciet infūziju ar ātrumu 250 mg/stundā, bet nākamās 90 minūtēs ievadiet zāles ar ātrumu 600 mg/stundā. Ja ātrākas infūzijas panesamība ir laba, šo infūzijas shēmu var izmantot arī turpmākām infūzijām.

Pacientiem ar klīniski nozīmīgu sirds un asinsvadu slimību, tai skaitā aritmiju, vai nopietnām infūzijas reakcijām pret jebkādam iepriekš lietotām bioloģiskām zālēm vai rituksimabu zāles nedrīkst ievadīt ar daudz ātrāku infūziju.

4.3. Kontrindikācijas

Kontrindikācijas nehodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai peles olbaltumvielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar izteikti novājinātu imūno sistēmu.

Kontrindikācijas reimatoīdā artrīta, granulomatozes ar poliangītu, mikroskopiska poliangīta un *pemphigus vulgaris* gadījumā

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai peles olbaltumvielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar izteikti novājinātu imūno sistēmu.

Smaga sirds mazspēja (IV klase pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikācijas) vai smaga, neārstēta sirds slimība (informāciju par citām sirds-asinsvadu slimībām skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Visiem pacientiem, kuriem reimatoīdo artrītu, GPA, MPA vai *pemphigus vulgaris* ārstē ar Ruxience, pēc katras infūzijas jāiedod pacienta brīdinājuma kartīte. Šajā brīdinājuma kartītē ir svarīga drošuma informācija pacientam par iespējami palielinātu infekciju, tai skaitā arī progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) risku.

Ļoti retos gadījumos pēc rituksimaba lietošanas ir ziņots par letālu PML. Pacienti regulāri jākontrolē, vai nerodas jauni vai nepastiprinās esošie neiroloģiskie simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, turpmākā lietošana jāpārtrauc, līdz PML tiek izslēgta. Ārstam jāizmeklē pacients, lai noskaidrotu, vai simptomi liecina par neiroloģiskiem traucējumiem, un, ja tā ir, tad jānoskaidro, vai šie simptomi var liecināt par PML. Jāapsver neirologa konsultācijas nepieciešamība, ja tas ir klīniski indicēts.

Ja pastāv jebkādas šaubas, jāapsver turpmāku izmeklējumu, arī MR skenēšanas, vēlams ar kontrastvielu, JC vīrusu DNS noteikšana cerebrospinālajā šķidrumā (CSS) un atkārtotas neiroloģiskas pārbaudes.

Ārstam jābūt īpaši modram par simptomiem, kas liecina par PML, ko pacients var nepamanīt (piemēram, kognitīvi, neiroloģiski vai psihiski simptomi). Pacientam jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētājus par viņa ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, ko pacients neapzinās.

Ja pacientam rodas PML, Ruxience lietošana jāpārtrauc pilnībā.

Pēc imūnās sistēmas darbības atjaunošanās pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem un PML novērota stabilizēšanās vai iznākuma uzlabošanās. Joprojām nav zināms, vai agrīna PML atklāšana un rituksimaba lietošanas pārtraukšana var izraisīt līdzīgu stabilizēšanos vai iznākuma uzlabošanos.

Nehodžkina limfoma un hroniska limfoleikoze

Ar infūziju saistītas reakcijas

Rituksimabs ir saistīts ar reakcijām pēc infūzijas, kuras, iespējams, izraisa citokīnu un/vai citu ķīmisko mediatoru atbrīvošanās. Citokīnu atbrīvošanās sindroms klīniski var būt neatšķirams no akūtām paaugstinātas jutības reakcijām.

Šīs reakcijas, pie kurām pieskaita citokīnu atbrīvošanās sindromu, audzēja sabrukšanas sindromu un anafilaktiskās un paaugstinātas jutības reakcijas, sīkāk aprakstītas zemāk.

Rituksimaba intravenozās zāļu formas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām ar letālu iznākumu, un šīs reakcijas sākušās 30 minūšu - 2 stundu laikā pēc pirmās rituksimaba intravenozās infūzijas. Tām bija raksturīgas pulmonālas komplikācijas, un dažos gadījumos ietvēra strauju audzēja sabrukšanu un audzēja sabrukšanas sindroma iezīmes papildus drudzim, drebuļiem, trīsām, hipotensijai, nātrenei, angioedēmai un citiem simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagu citokīnu atbrīvošanās sindromu raksturo smaga aizdusa, bieži ar bronhu spazmām un hipoksiju, kā arī drudzis, drebuļi, nātrene un angioedēma. Šis sindroms var būt saistīts ar dažām audzēja

sabrukšanas sindroma pazīmēm, piemēram, hiperurikēmiju, hiperkaliēmiju, hipokalciēmiju, hiperfosfatēmiju, akūtu nieru mazspēju, paaugstinātu laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni, kā arī akūtu elpošanas mazspēju un nāvi. Akūta elpošanas mazspēja var būt kopā ar plaušu intersticiālu infiltrāciju un tūsku, kas redzama krūškurvja rentgenogrammā. Sindroms bieži izpaužas vienu vai divas stundas pēc pirmās infūzijas sākuma. Pacienti ar plaušu mazspēju anamnēzē, kā arī pacientiem ar audzēja infiltrāciju plaušās var būt augstāks slikta iznākuma risks, un šie pacienti jāārstē īpaši piesardzīgi. Attīstoties izteiktam citokīnu atbrīvošanās sindromam, infūzija nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu) un pacientam jāsaņem agresīva simptomātiska ārstēšana. Tā kā pēc sākotnējas klīnisko simptomu uzlabošanās var būt pasliktināšanās, šie pacienti uzmanīgi jānovēro līdz audzēja sabrukšanas sindroma un plaušu infiltrācijas izzušanai vai to izslēgšanai. Turpmāka šo pacientu ārstēšana pēc pilnīgas pazīmju un simptomu izzušanas reti izraisījusi atkārtotu smagu citokīnu atbrīvošanās sindromu.

Pacienti ar lielu audzēja slodzi vai lielu cirkulējošo ļaundabīgo šūnu skaitu ($\geq 25 \times 10^9/l$), piemēram, pacientus ar HLL, kuriem varētu būt paaugstināts īpaši smaga citokīnu atbrīvošanās sindroma risks, jāārstē ar īpašu piesardzību. Šie pacienti pirmās infūzijas laikā ļoti rūpīgi jānovēro. Šiem pacientiem jāapsver pirmās infūzijas ātruma mazināšana vai devas ievadīšanas sadalīšana divās dienās pirmajā ciklā un jebkurā turpmākā ciklā, ja limfocītu skaits joprojām ir $> 25 \times 10^9/l$.

Visu veidu ar infūziju saistītās blakusparādības novērotas 77% ar rituksimabu ārstēto pacientu (tai skaitā 10 % pacientu novērots citokīnu atbrīvošanās sindroms, ko pavada hipotensija un bronhu spazmas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti ir pārejoši, pārtraucot rituksimaba infūziju un ievadot pretšokus līdzekli, antihistamīna līdzekli un, ja nepieciešams, pievadot skābekli, intravenozi ievadot fizioloģisko šķīdumu vai bronhodilatatorus, kā arī glikokortikoidus. Par smagām reakcijām lūdz skatīt citokīnu atbrīvošanās sindroma aprakstā iepriekš.

Pēc proteīnu intravenozas ievadīšanas pacientiem ir ziņots par anafilaktiskām un citām paaugstinātas jutības reakcijām. Pretstatā citokīnu atbrīvošanās sindromam, īstās paaugstinātas jutības reakcijas parasti rodas dažu minūšu laikā pēc infūzijas sākuma. Rituksimaba ievadīšanas laikā jābūt pieejamām zālēm alerģiskas reakcijas ārstēšanai, piemēram, epinefrīnam (adrenālīnam), antihistamīna līdzekļiem un glikokortikoidiem. Anafilakses klīniskās izpausmes var līdzināties citokīnu atbrīvošanās sindroma klīniskām izpausmēm (skatīt iepriekš). Par reakcijām, kas saistītas ar paaugstinātu jutību, ziņots retāk nekā par reakcijām, kas saistītas ar citokīnu atbrīvošanos.

Papildu reakcijas, par ko tika ziņots dažos gadījumos, bija miokarda infarkts, priekškambaru mirgošana un plandīšanās, plaušu tūska un akūta atgriezeniska trombocitopēnija.

Tā kā rituksimaba infūzijas laikā iespējama hipotensija, jāapsver nepieciešamība 12 stundas pirms Ruxience ievadīšanas pārtraukt antihipertensīvo zāļu lietošanu.

Sirdsdarbības traucējumi

Ar rituksimabu ārstētiem pacientiem novērota stenokardija, sirdsdarbības ritma traucējumi, piemēram, priekškambaru plandīšanās un mirgošana, sirds mazspēja un/vai miokarda infarkts. Tādēļ pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds slimība un/vai kuriem veic kardiotoksisku ķīmijterapiju, ir rūpīgi jānovēro.

Hematoloģiskā toksicitāte

Lai gan rituksimabam, ordinējot monoterapijā, nepiemīt mielosupresīva darbība, apsverot tādu pacientu ārstēšanu, kuriem neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$, jāievēro piesardzība, jo klīniskā pieredze šādu pacientu ārstēšanā ir ierobežota. Rituksimabs bez toksiskas ietekmes uz kaulu smadzenēm tika lietots 21 pacientam, kuriem bija veikta autologa kaulu smadzeņu transplantācija, kā arī citu riska grupu pacientiem ar iespējami pavājinātu kaulu smadzeņu darbību.

Ruxience lietošanas laikā regulāri jānosaka pilna asins aina, tai skaitā arī neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits.

Infekcijas

Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ruxience nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām, smagām infekcijām (piem., tuberkulozi, sepsi un oportūnistiskām infekcijām, skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Ruxience lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakus slimībām, kas var vēl vairāk predisponēt pacientus nopietnu infekciju attīstībai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēmuši rituksimabu, ziņots par vīrushepatīta B reaktivāciju, tai skaitā zibensveida hepatītu ar letālu iznākumu. Vairums šo personu saņēma arī citotoksisku ķīmijterapiju. Ierobežota informācija no viena pētījuma pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru HLL, iespējams liecina, ka ārstēšana ar rituksimabu var pasliktināt arī primāra vīrushepatīta B iznākumu. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar Ruxience uzsākšanas jāveic vīrushepatīta B (VHB) skrīnings. Tajā jāiekļauj vismaz HbsAg un HbcAb statusa noteikšana. Saskaņā ar vietējām vadlīnijām šīs analīzes var papildināt ar citu atbilstošu marķieru noteikšanu. Pacientus ar aktīvu vīrushepatītu B nedrīkst ārstēt ar Ruxience. Pacientiem ar pozitīvu vīrushepatīta B seroloģisko rezultātu (vai nu HbsAg, vai HBcAb) pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem, un šie pacienti ir jākontrolē un jāārstē saskaņā ar vietējiem medicīniskajiem standartiem, lai nepieļautu vīrushepatīta B reaktivāciju.

Ļoti retos gadījumos ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, pēcreģistrācijas perioda laikā lietojot rituksimabu NHL un HLL pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākā daļa pacientu saņēma rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju vai asinsrades cilmes šūnu transplantācijas ietvaros.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnām drošums pēc rituksimaba terapijas pacientiem ar NHL un HLL nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām nav ieteicama. Ar Ruxience ārstēti pacienti var saņemt inaktivētas vakcīnas. Tomēr, lietojot inaktivētas vakcīnas, atbildes reakcija var būt vājāka. Nerandomizētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar atkārtotu zemas pakāpes NHL, kuri saņēma rituksimaba monoterapiju, salīdzinot ar veseliem neārstētiem kontroles grupas cilvēkiem, bija mazāka atbildes reakcija pret vakcinēšanu ar stingumkrampju antigēnu (16%, salīdzinot ar 81%) un *Keyhole Limpet* hemocianīna (KLH) neoantigēnu (4%, salīdzinot ar 76%, vērtējot antivielu tītra palielināšanos vairāk par 2 reizēm). Ņemot vērā abu slimību līdzību, uzskata, ka pacientiem ar HLL ir līdzīgi rezultāti, taču tas nav pētīts klīniskajos pētījumos.

Vidējie pirmsārstēšanas antivielu titri pret antigēnu grupu (*Streptococcus pneumoniae*, A gripa, cūciņas, masaliņas, vējbakas) saglabājās vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar rituksimabu.

Ādas reakcijas

Ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu) un Stīvensa-Džonsona sindromu, kam dažkārt bija letāls iznākums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šajos gadījumos, kad iespējama saistība ar rituksimabu, ārstēšana jāpārtrauc pilnībā.

Pediātriskā populācija

Par pacientiem līdz 3 gadu vecumam pieejami tikai ierobežoti dati. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangītu (GPA), mikroskopisks poliangīts (MPA) un *pemphigus vulgaris*

Metotreksātu (MTX) nesaņēmušas populācijas ar reimatoīdo artrītu

MTX nesaņēmušiem pacientiem lietot rituksimabu nav ieteicams, jo nav pierādīta labvēlīga ieguvuma un riska attiecība.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Rituksimaba lietošana ir saistīta ar reakcijām uz infūziju (ISR), ko var izraisīt citokīnu un/vai citu ķīmisku mediatoru atbrīvošanās.

Pēcregistrācijas pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu ziņots par smagām ISR ar letālu iznākumu. Reimatoīdā artrīta gadījumā vairums klīniskajos pētījumos aprakstīto ar infūziju saistīto reakciju bija vieglas vai vidēji smagas. Visbiežākie simptomi bija alergiskas reakcijas, piemēram, galvassāpes, nieze, rīkles kairinājums, pietūkums, izsitumi, nātrene, hipertensija un drudzis. Parasti pacientu daļa, kuriem radās jebkādas reakcijas pret infūziju, pēc pirmās infūzijas bija lielāka nekā pēc otrās infūzijas (jebkura ārstēšanas kursa laikā). Nākamo kursu laikā ISR sastopamība samazinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reakcijas, par kurām ziņots, parasti bija atgriezeniskas, samazinot rituksimaba infūzijas ātrumu vai to pārtraucot un lietojot pretdrudža, antihistamīna līdzekļus un dažkārt skābekli, fizioloģisko sāls šķīdumu vai bronhodilatatorus un glikokortikoidus intravenozi, ja nepieciešams. Rūpīgi jānovēro pacienti ar esošām sirds slimībām un tie, kuriem anamnēzē bijušas nevēlamas kardiopulmonālas blakusparādības. Atkarībā no ISR smaguma pakāpes un nepieciešamās ārstēšanas Ruxience lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā. Lielākā daļā gadījumu infūziju ievadīšanu var atsākt par 50 % samazinot ievadīšanas ātrumu (piemēram, no 100 mg/stundā līdz 50 mg/stundā), ja simptomi ir pilnīgi izzuduši.

Zālēm paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanai, piemēram, epinefrīnam (adrenālīnam), antihistamīna līdzekļiem un glikokortikoidiem, jābūt pieejamām tūlītējai lietošanai alergiskas reakcijas gadījumā Ruxience ievadīšanas laikā.

Datu par rituksimaba drošumu pacientiem ar vidēji smagu sirds mazspēju (III klase pēc NYHA klasifikācijas) vai smagu, neārstētu kardiopulmonālu slimību nav. Pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu, novērota agrāk bijušo išēmisku kardiālu stāvokļu kļūšana par simptomātiskiem, piemēram, stenokardija, kā arī priekškambaru mirgošana un plandīšanās. Tādēļ pacientiem ar zināmiem sirds traucējumiem anamnēzē un tiem, kuriem anamnēzē bijušas nevēlamas kardiopulmonālas blakusparādības, pirms ārstēšanas ar Ruxience jāņem vērā kardiopulmonālu komplikāciju risks pēc infūzijas reakcijas, un pacienti rūpīgi jānovēro zāļu ievadīšanas laikā. Tā kā rituksimaba infūzijas laikā var būt hipotensija, jāapsver antihipertensīvu zāļu lietošanas pārtraukšanas nepieciešamība 12 stundas pirms Ruxience infūzijas.

ISR pacientiem ar GPA, MPA vai *pemphigus vulgaris* bija atbilstošas tām, kas klīniskajos pētījumos un pēcregistrācijas uzraudzības laikā novērotas pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

Ar rituksimabu ārstētiem pacientiem novērota stenokardija, sirdsdarbības ritma traucējumi, piemēram, priekškambaru plandīšanās un mirdzēšana, sirds mazspēja un/vai miokarda infarkts. Tādēļ pacienti, kam anamnēzē ir sirds slimība, ir rūpīgi jānovēro (skatīt iepriekš "Ar infūziju saistītās reakcijas").

Infekcijas

Pamatojoties uz rituksimaba darbības mehānismu un faktu, ka B šūnām ir svarīga loma normālas imūnās atbildes reakcijas nodrošināšanā, pacientiem pēc rituksimaba terapijas var būt paaugstināts infekcijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, arī letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ruxience nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu smagu infekciju (piemēram, tuberkuloze, sepse un oportūnistiskas infekcijas; skatīt 4.3. apakšpunktu) vai pacientiem ar smagiem imūnsistēmas traucējumiem (piemēram ja CD4 vai CD8 līmenis ir ļoti zems). Ārstam jāievēro piesardzība, lemjot par rituksimaba lietošanu pacientiem ar atkārtotām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai pamatslimībām, kas turpmāk var pacientus iepriekš padarīt uzņēmīgus nopietnām infekcijām, piemēram, hipogammaglobulinēmijai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Ruxience lietošanas sākuma ieteicams noteikt imūnglobulīna līmeni.

Pacientus, kas ziņo par infekcijas pazīmēm un simptomiem pēc Ruxience terapijas, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Pirms nākošā Ruxience ārstēšanas kursa uzsākšanas pacienti atkārtoti jāizmeklē, vai nav kāds iespējams infekcijas risks.

Ziņots par ļoti retiem letāliem progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem pēc rituksimaba lietošanas reimatoīdā artrīta un autoimūnu slimību, arī sistēmas sarkanās vilkēdes (SSV) un vaskulīta gadījumā.

Vīrushepatīta B infekcija

Pacienti ar reimatoīdo artrītu, GPA vai MPA, kuri lietoja rituksimabu, ziņots par vīrushepatīta B reaktivēšanās gadījumiem, arī ar letālu iznākumu.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar Ruxience uzsākšanas jāveic vīrushepatīta B (VHB) skrīnings. Tajā jāiekļauj vismaz HbsAg un HbcAb statusa noteikšana. Papildus, vadoties pēc vietējām vadlīnijām, var noteikt citus atbilstošus marķierus. Pacientus ar aktīvu vīrushepatītu B nedrīkst ārstēt ar rituksimabu. Pacienti ar seroloģiski pierādītu vīrushepatītu B (vai nu HbsAg, vai HBcAb) pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem, šie pacienti ir jākontrolē un jāārstē saskaņā ar vietējiem medicīniskajiem standartiem, lai nepieļautu vīrushepatīta B reaktivāciju.

Vēlīna neutropēnija

Neitrofilo leukocītu skaits jānosaka pirms katra Ruxience terapijas kursa un regulāri vēl līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas un tad, ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu) un Stīvensa-Džonsona sindromu, kam dažkārt bija letāls iznākums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šajos gadījumos, kad iespējama saistība ar Ruxience, ārstēšana jāpārtrauc pilnībā.

Imunizācija

Pirms terapijas ar Ruxience ārstiem jāpārskata pacienta vakcinācijas statuss un, ja vien tas iespējams, atbilstoši aktuālajām imunizācijas vadlīnijām jāveic pacienta vakcinēšana ar visām līdz attiecīgajam vecumam nepieciešamajām vakcīnām. Vakcinēšana jāpabeidz vismaz 4 nedēļas pirms Ruxience pirmās lietošanas reizes.

Imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnu drošums pēc rituksimaba terapijas nav pētīts. Tādēļ nav ieteicama vakcinēšana ar dzīvu vīrusu vakcīnām, kamēr lieto Ruxience vai kamēr ir maz perifēro B šūnu.

Pacientus, kas tiek ārstēti ar Ruxience, var vakcinēt ar inaktivētām vakcīnām, tomēr atbildes reakcija pret inaktivētām vakcīnām var būt vājāka. Randomizētā pētījumā pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kurus ārstēja ar rituksimabu un metotreksātu, bija līdzīga atbildes reakcija pret stingumkrampju antigēnu (39%, salīdzinot ar 42%), vājāka atbilde pret pneimokoku polisaharīdu vakcīnu (43%, salīdzinot ar 82% vismaz 2 pneimokoku antivielas serotipiem) un KLH neoantigēnu (47%, salīdzinot ar 93%), ievadot 6 mēnešus pēc rituksimaba, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai metotreksātu. Ja nepieciešama vakcinēšana ar inaktivētu vakcīnu rituksimaba terapijas laikā, to jāveic vismaz 4 nedēļas pirms nākamā rituksimaba kursa uzsākšanas.

Rituksimaba atkārtotas lietošanas reimatoīdā artrīta gadījumā viena gada laikā pieredzes apkopojums liecina, ka pacientu īpatsvars ar pozitīvu antivielu titru pret *S. pneumoniae*, gripu, cūciņām, masaliņām, vējbakām un stingumkrampju anatoksīnu kopumā bija līdzīgs sākotnējam īpatsvaram.

Vienlaicīga/turpmāka citu SMPRZ lietošana reimatoīdā artrīta gadījumā

Vienlaicīga Ruxience un pretreimatisma terapijas lietošana nav ieteicama, izņemot tās, kas norādītas reimatoīdā artrīta indikācijā un devā.

Klīniskie pētījumu dati, lai pilnībā novērtētu citu SMPRZ (tai skaitā ANF inhibitoru un citu bioloģisku līdzekļu) secīgu lietošanu pēc rituksimaba, ir ierobežoti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pieejamie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas infekcijas sastopamība nemainās, ja šāda ārstēšana tiek lietota

pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar rituksimabu, lai gan rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes, ja pēc rituksimaba terapijas tiek lietoti bioloģiskie līdzekļi un/vai SMPRZ.

Ļaundabīgas slimības

Imūnmodulējošas zāles var palielināt ļaundabīgu slimību rašanās risku. Tomēr pieejamie dati par rituksimaba lietošanu autoimūno slimību indikāciju gadījumos neliecina par ļaundabīgo slimību riska pieaugumu, izņemot ar pamatslimības autoimūnās saslimšanas saistīto.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pašreiz pieejami ierobežoti dati par iespējamu zāļu mijiedarbību ar rituksimabu.

Pacientiem ar HLL vienlaicīga rituksimaba lietošana neietekmēja fludarabīna vai ciklofosfamīda farmakokinētiku. Bez tam nav atklāta skaidra fludarabīna un ciklofosfamīda ietekme uz rituksimaba farmakokinētiku.

Vienlaicīga lietošana ar metotreksātu neietekmē rituksimaba farmakokinētiku pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Pacientiem ar cilvēka pretpelņu antivielu (HAMA – *human anti-mouse antibody*) vai antivielu pret zāļvielu (*ADA – anti-drug antibody*) titriem var rasties alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas, ārstējot ar citām diagnostiskām vai terapeitiskām monoklonālām antivielām.

283 pacienti ar reimatoīdo artrītu pēc rituksimaba lietošanas saņēma turpmāku terapiju ar bioloģiskas izcelsmes SMPRZ. Šiem pacientiem klīniski nozīmīgas infekcijas sastopamība rituksimaba lietošanas laikā bija 6,01 gadījums uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 4,97 gadījumiem uz 100 pacientgadiem pēc ārstēšanas ar bioloģiskas izcelsmes SMPRZ.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tā kā pacientiem ar samazinātu B šūnu skaitu rituksimabs ilgstoši atrodas organismā, reproduktīvā vecuma sievietēm Ruxience terapijas laikā un 12 mēnešus pēc ārstēšanas jālieto efektīvas pretapaugļošanās metodes.

Grūtniecība

Zināms, ka IgG šķērso placentāro barjeru.

B šūnu līmenis cilvēka jaundzimušajiem pēc rituksimaba iedarbības uz mātes organismu klīniskos pētījumos nav pētīts. Pētījumos, kuros būtu piedalījušās grūtnieces, nav iegūti pietiekami un labi kontrolēti dati, taču ziņots par pārejošu B šūnu skaita samazināšanos un limfocitopēniju dažiem zīdaiņiem, uz kuru mātēm grūtniecības laikā iedarbojies rituksimabs. Līdzīga ietekme novērota pētījumos ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ grūtnieces nedrīkst lietot Ruxience, ja iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati par rituksimaba izdalīšanos mātes pienā liecina par ļoti zemu rituksimaba koncentrāciju pienā (relatīvā zīdaiņu deva ir mazāka par 0,4%). Dažos ar krūti barotu zīdaiņu novērotos gadījumos aprakstīta normāla augšana un attīstība līdz 2 gadu vecumam. Tomēr, tā kā šie dati ir ierobežoti un ilgtermiņa sekas ar krūti barotiem zīdaiņiem joprojām nav zināmas, ārstēšanās laikā ar rituksimabu un optimāli 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar rituksimabu bērnu barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika atklāta nevēlama rituksimaba ietekme uz reproduktīvās sistēmas orgāniem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu rituksimaba ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti, lai gan līdz šim novērotā farmakoloģiskā darbība un nevēlamās blakusparādības liecina, ka rituksimabs neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pieredze nehozķkina limfomas un hroniskas limfoleikoze ārstēšanā pieaugušajiem

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējie dati par rituksimaba drošuma īpašībām nehozķkina limfomas un hroniskas limfoleikoze gadījumā pamatoti ar datiem par pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Šie pacienti saņēmuši rituksimaba monoterapiju (kā indukcijas terapiju vai balstterapiju pēc indukcijas terapijas) vai kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Pacientiem, kuriem ievadīts rituksimabs, visbiežāk radusies nevēlamā blakusparādība (NBP) bija ISR, kas radās vairumam pacientu pirmās infūzijas laikā. Ar infūziju saistītu simptomu rašanās sastopamība ievērojami samazinās nākamā infūziju laikā un pēc astotās rituksimaba devas ir mazāka par 1 %.

Infekcija (galvenokārt bakteriāla vai vīrusu) klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar NHL, radās aptuveni 30-55 % pacientu un klīniskos pētījumos, kuros –piedalījās pacienti ar HLL, radās aptuveni 30-50 % pacientu.

Biežāk ziņotās vai novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija:

- ISR (tai skaitā citokīnu atbrīvošanās sindroms, audzēja sabrukšanas sindroms), skatīt 4.4. apakšpunktu;
- infekcijas, skatīt 4.4. apakšpunktu;
- kardiovaskulārie notikumi, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Citas ziņotās nopietnās NBP bija vīrushepatīta B reaktivizēšanās un PML (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

NBP, par kurām ziņots, lietojot rituksimaba monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, biežums apkopots 3. tabulā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

NBP, kas atklātas tikai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā un kurām nebija iespējams noteikt rašanās biežumu, norādīts kā "nav zināmi".

3. tabula. NBP, par kurām ziņots klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem ar NHL un HLL, kas saņēmuši rituksimabu monoterapijā/balstterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	bakteriālas infekcijas, vīrusu infekcijas, +bronhīts	sepse, +pneimonija, +febrila infekcija, +herpes zoster, +elpceļu infekcija, sēnīšu infekcijas, nezināmas etioloģijas infekcijas, +akūts bronhīts, +sinusīts, vīrushepatīts B ¹		nopietna vīrusu infekcija, ² <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	neitropēnija, leukopēnija, +febrila neitropēnija, +trombocitopēnija	anēmija, +pancitopēnija, +granulocitopēnija	koagulācijas traucējumi, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, limfadenopātija		pārejoša IgM līmeņa paaugstināšanās serumā ³	vēlīna neitropēnija ³
Imūnās sistēmas traucējumi	ar infūziju saistītas reakcijas, angioedēma	paaugstināta jutība		anafilakse	audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁴ , seruma slimība	ar infūziju saistīta akūta, atgriezeniska trombocitopēnija ⁴
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas samazināšanās, perifēriska tūska, sejas tūska, ZBLH līmeņa paaugstināšanās, hipokalcēmija				
Psihiskie traucējumi			depresija, nervozitāte			
Nervu sistēmas traucējumi		parestēzija, pavājināta jušana, uzbudinājums, bezmiegs, vazodilatācija, reibonis, trauksme	garšas sajūtas pārmaiņas		perifēra neiropātija, sejas nerva parēze ⁵	Kraniālneiropātija ⁸ , citu sajūtu zudums ⁵
Acu bojājumi		asaru izdalīšanās traucējumi, konjunktivīts			smagas pakāpes redzes zudums ⁵	
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs, ausu sāpes				dzirdes zudums ⁵

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Sirds darbības traucējumi		+miokarda infarkts ⁴ un ⁶ , aritmija, +priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, +sirds darbības traucējumi	+kreisā kambara mazspēja, +supraventrikulāra tahikardija, +kambaru tahikardija, +stenokardija, +miokarda išēmija, bradikardija	smagi sirds darbības traucējumi ⁴ un ⁶	sirds mazspēja ⁴ un ⁶	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija			vaskulīts (galvenokārt ādā), leikocitoklastisks vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		bronhu spazmas ⁴ , respiratora slimība, sāpes krūšu kurvī, aizdusa, klepus pastiprināšanās, iesnas	astma, obliterējošs bronhiolīts, plaušu slimība, hipoksija	intersticiāla plaušu slimība ⁷	elpošanas mazspēja ⁴	infiltrāti plaušās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīšanas traucējumi, stomatīts, aizcietējums, dispepsija, anoreksija, kairināta rīkle	vēdera palielināšanās		perforācija kuņģa un zarnu traktā ⁷	
Ādas un zemādas audu bojājumi	nieze, izsitumi, +alopēcija	nātrene, svīšana, svīšana naktī, +ādas bojājums			smagas bullozas ādas reakcijas, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms) ⁷	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		paaugstināts tonuss, mialģija, artralģija, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes				
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					nieru mazspēja ⁴	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis, drebuļi, astēnija, galvassāpes	audzēja sāpes, pietvīkums, savārgums, saaugstēšanās sindroms, +nespēks, +drebuļi, +vairāku orgānu mazspēja ⁴	sāpes infūzijas vietā			

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Izmeklējumi	pazemināts IgG līmenis					
<p>Katra traucējuma biežums pamatojās uz jebkādas pakāpes reakcijām (no vieglas līdz smagai), izņemot traucējumu, kas atzīmēti ar "+", kuru biežums pamatojās tikai uz smagām (≥ 3. pakāpi pēc NCI vispārējiem toksicitātes kritērijiem) reakcijām. Norādīts tikai pētījumos novērotais lielākais biežuma rādītājs.</p> <p>¹ – ietver reaktivāciju un primāru infekciju; biežums pamatojas uz R-FC shēmu recidivējošas/ refraktāras HLL gadījumā.</p> <p>² – skatīt arī apakšpunktu “Infekcija” zemāk.</p> <p>³ – skatīt arī apakšpunktu “Hematoloģiskas blakusparādības” zemāk.</p> <p>⁴ – skatīt arī apakšpunktu “Ar infūziju saistītas reakcijas” zemāk. Retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.</p> <p>⁵ – kraniālas neiropātijas izpausmes un simptomi. Radušies dažādā laikā, pat vairākus mēnešus pēc rituksimaba terapijas pabeigšanas.</p> <p>⁶ – radušās galvenokārt pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bija sirds slimības un/vai kardiotoksiska ķīmijterapija, un galvenokārt bija saistītas ar infūzijām saistītām reakcijām.</p> <p>⁷ – ietver letālus gadījumus.</p>						

Par turpmāk minētiem traucējumiem tika ziņots kā par blakusparādībām klīnisko pētījumu laikā, tomēr rituksimaba grupās tika ziņots par līdzīgu vai mazāku biežumu, salīdzinot ar kontrolgrupām: hemotoksicitāte, neitropēniska infekcija, urīnceļu infekcija, jušanas traucējumi, pīreksija.

Par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par ar infūziju saistītām reakcijām, ziņots vairāk nekā 50 % pacientu, kas piedalījās klīniskos pētījumos, un tie galvenokārt radās pirmās infūzijas laikā, parasti pirmajā stundā vai pirmajās divās stundās. Šie simptomi bija galvenokārt drudzis, drebuļi un trīsas. Citi simptomi bija pietvīkums, angioedēma, bronhu spazmas, vemšana, slikta dūša, nātrene/izsitumi, nespēks, galvassāpes, rīkles kairinājums, rinīts, nieze, sāpes, tahikardija, hipertensija, hipotensija, aizdusa, dispepsija, astēnija un audzēja sabrukšanas sindroms. Smagas ar infūziju saistītās reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, hipotensija) radās līdz 12 % gadījumu.

Dažos gadījumos ziņots arī par papildu reakcijām – miokarda infarktu, priekškambaru plandīšanos, plaušu tūsku un akūtu atgriezenisku trombocitopēniju. Mazāk bieži vai ar nezināmu biežumu radās jau pirms tam esošu slimību, piemēram, stenokardijas vai sirds mazspējas paasinājums vai smagas kardiālas komplikācijas (sirds mazspēja, miokarda infarkts, priekškambaru mirgošana), plaušu tūska, daudzu orgānu mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms, nieru mazspēja un elpošanas mazspēja. Ar infūziju saistītu simptomu sastopamība būtiski samazinājās nākamo infūziju laikā, un astotajā rituksimaba (saturšajā) terapijas ciklā tie rodas <1% pacientu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Rituksimabs izraisa B limfocītu skaita mazināšanos aptuveni 70-80 % pacientu, taču tā tika saistīta ar samazinātu imunoglobulīnu daudzumu serumā tikai mazai daļai pacientu.

Lielāka lokalizētas *Candida* infekcijas, kā arī *herpes zoster* sastopamība bija randomizētu pētījumu rituksimaba terapijas grupās. Par smagām infekcijām ziņots 4 % pacientu, kas saņēma rituksimaba monoterapiju. Lielāks kopējais infekciju, tai skaitā 3. un 4. pakāpes infekciju, rašanās biežums novērots rituksimabam līdz 2 gadus ilgas balstterapijas laikā, salīdzinot ar novērojumu. 2 gadus ilgas terapijas laikā netika ziņots par kumulatīvu toksicitāti attiecībā uz infekcijām. Bez tam rituksimaba terapijas laikā ziņots par citām nopietnām vīrusinfekcijām, kas bija jaunas, reaktivizējušās vai paasinājušās, un dažas no kurām bija letālas. Vairums pacientu rituksimabu bija saņēmuši kombinācijā ar ķīmijterapiju vai kā daļu no asinsrades cilmes šūnu transplantācijas. Šādu nopietnu vīrusu infekciju piemēri ir infekcijas, kuras izraisa *herpes* vīrusi (citomegalovīruss, *varicella zoster* vīruss un *herpes simplex* vīruss), JC vīruss (progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)) un vīrushepatīta C vīruss. Klīnisko pētījumu laikā aprakstīti arī letālas PML gadījumi, kas novēroti pēc slimības progresēšanas un atkārtotas terapijas. Ziņots par vīrushepatīta B reaktivizēšanās gadījumiem, un vairums šo gadījumu radās pacientiem, kas saņēma rituksimabu kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju. Pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru HLL 3./4. pakāpes vīrushepatīta B infekcijas (reaktivācija un primāra infekcija) sastopamība bija R-FC 2%, salīdzinot ar FC 0%. Pacientiem, uz kuriem iedarbojās rituksimabs un kuriem iepriekš jau bija Kapoši sarkoma, ziņots par Kapoši

sarkomas progresēšanu. Šie gadījumi radās, lietojot zāles neregistrētām indikācijām, un vairums pacientu bija HIV pozitīvi.

Hematoloģiskas blakusparādības

Klīniskos pētījumos, kuros rituksimaba terapija tika lietota 4 nedēļas, hematoloģiskas blakusparādības radās mazai daļai pacientu, un parasti tās bija vieglas un atgriezeniskas. Par smagu (3./4. pakāpes) neitropēniju ziņots 4,2 %, anēmiju – 1,1 %, bet trombocitopēniju – 1,7 % pacientu. Rituksimaba 2 gadu balstterapijas laikā, salīdzinot ar novērojumu, leukopēnijas (5 %, salīdzinot ar 2 %, 3./4. pakāpe) un neitropēnija (10 %, salīdzinot ar 4 %, 3./4. pakāpe) sastopamība bija lielāka. Trombocitopēnijas radās reti (<1 %, 3./4. pakāpe), un tās sastopamība terapijas grupās neatšķīrās. Ārstēšanas kursa laikā pētījumos par rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3./4. pakāpes leukopēnija (R-CHOP 88 %, salīdzinot ar CHOP 79 %, R-FC 23%, salīdzinot ar FC 12%), neitropēnija (R-CVP 24 %, salīdzinot ar CVP 14 %; R-CHOP 97 %, salīdzinot ar CHOP 88 %, R-FC 30 %, salīdzinot ar FC 19 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā), pancitopēnija (R-FC 3 %, salīdzinot ar FC 1 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā) parasti radās biežāk nekā grupās, kurās tika lietota tikai ķīmijterapija. Taču lielāka neitropēnijas sastopamība pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu un ķīmijterapiju, nebija saistīta ar lielāku infekciju un infestāciju biežumu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju. Pētījumos iepriekš neārstētiem pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru HLL noskaidrots, ka līdz 25% ar R-FC ārstēto pacientu neitropēnija bija ilgstoša (definēta kā neitrofilo leukocītu skaita saglabāšanās zem $1 \times 10^9/l$ no 24. līdz 42. dienai pēc pēdējās devas lietošanas) vai radās vēlīni (definēta kā neitrofilo leukocītu skaits zem $1 \times 10^9/l$ pēc 42. dienas pēc pēdējās devas lietošanas pacientiem, kuriem iepriekš nebija ilgstošas neitropēnijas vai kuri atlaba līdz 42. dienai) pēc ārstēšanas ar rituksimabu un FC. Anēmijas rašanās biežums neatšķīrās. Ziņots par dažiem vēlīnas neitropēnijas gadījumiem, kas radušies vairāk nekā četras nedēļas pēc pēdējās rituksimaba infūzijas. Pirmās izvēles HLL terapijas pētījumā R-FC grupas pacientiem C stadijā pēc Binē klasifikācijas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk nekā FC grupas pacientiem (83 % RFC grupā, salīdzinot ar 71 % FC grupā). Pētījumā par recidivējošu/ refraktāru HLL tika ziņots par 3./4. pakāpes trombocitopēniju 11 % pacientu R-FC grupā, salīdzinot ar 9 % pacientu FC grupā.

Rituksimaba pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar Valdenstrēma makroglobulinēmiju, pēc terapijas sākšanas novērota īslaicīga IgM līmeņa paaugstināšanās serumā, kas var būt saistīta ar hiperviskozitāti un līdzīgiem simptomiem. Īslaicīgi paaugstinātais IgM līmenis parasti pazeminājās vismaz līdz līmenim, kāds bija pētījuma sākumā, 4 mēnešu laikā.

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

Kardiovaskulāras reakcijas rituksimaba monoterapijas klīnisko pētījumu laikā radās 18,8 % pacientu, un visbiežāk tika ziņots par hipotensiju un hipertensiju. Infūzijas laikā ziņots par 3. vai 4. pakāpes aritmiju (tai skaitā ventrikulāru un supraventrikulāru tahikardiju) un stenokardiju. Balstterapijas laikā 3./4. pakāpes sirds funkcijas traucējumu sastopamība pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu, un novērojuma grupā bija līdzīga. Par kardiāliem notikumiem kā nopietnām blakusparādībām (tai skaitā priekškambaru mirgošana, miokarda infarkts, kreisā kambara mazspēja, miokarda išēmija) ziņots 3% pacientu, kas ārstēti ar rituksimabu, salīdzinot ar <1 % novērojuma grupā. Pētījumos, kuros vērtēta rituksimaba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju, 3. un 4. pakāpes sirds aritmijas, galvenokārt supraventrikulāras aritmijas, piemēram, tahikardijas un priekškambaru plandīšanās/mirgošanas, sastopamība R-CHOP grupā (14 pacienti, 6,9%) bija lielāka nekā CHOP grupā (3 pacienti, 1,5%). Visi šie aritmijas gadījumi radās saistībā ar rituksimaba infūziju vai bija saistīti ar to rašanos veicinošām slimībām, piemēram, drudzi, infekciju, akūtu miokarda infarktu vai jau pirms tam esošu elpošanas sistēmas un kardiovaskulāru slimību. Citu 3. un 4. pakāpes kardiālu notikumu, tai skaitā sirds mazspējas, miokarda slimības un koronāro artēriju slimības izpausmju, sastopamība R-CHOP un CHOP grupā neatšķīrās. HLL pacientiem 3. vai 4. pakāpes sirds funkcijas traucējumu kopējā sastopamība bija neliela gan pirmās izvēles terapijas pētījumā (4 % R-FC, 3 % FC), gan recidivējošas/refraktāras slimības pētījumā (4 % R-FC, 4 % FC).

Elpošanas sistēma

Ir ziņots par intesticiālas plaušu slimības gadījumiem, no kuriem dažos ir bijis letāls iznākums.

Neiroloģiski traucējumi

Terapijas laikā (indukcijas terapijas posms, kas ietver ne vairāk par astoņiem R-CHOP cikliem) četriem pacientiem (2 %), kas tika ārstēti ar R-CHOP un kuriem visiem bija kardiovaskulārā riska faktori, radās trombemboliskas cerebrovaskulāras komplikācijas pirmā terapijas cikla laikā. Citu trombembolisku komplikāciju sastopamība terapijas grupās neatšķīrās. Savukārt trīs pacientiem (1,5%) CHOP grupā radās cerebrovaskulāras komplikācijas, un visas tās radās uzraudzības perioda laikā. HLL pacientiem 3. vai 4. pakāpes nervu sistēmas traucējumu kopējā sastopamība bija neliela gan pirmās izvēles terapijas pētījumā (4 % R-FC, 4 % FC), gan recidivējošas/refraktāras slimības pētījumā (3 % R-FC, 3 % FC).

Ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma (PRES)/atgriezeniskās mugurējās leikoencefalopātijas sindroma (RPLS) gadījumiem. Pazīmes un simptomi ietvēra redzes traucējumus, galvassāpes, krampjus un psihiskā stāvokļa pārmaiņas ar vai bez hipertensijas. PRES/RPLS diagnozi jāapstiprina, veicot smadzeņu radioloģisku izmeklēšanu. Ziņotie gadījumi identificēja PRES/RPLS riska faktorus, tai skaitā pacienta pamatslimību, hipertensiju, imūnsupresīvu terapiju un/vai ķīmijterapiju.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuriem nehozķkina limfomas ārstēšanai ievadīts rituksimabs, radās kuņģa-zarnu trakta sienas perforācija, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi. Vairumā šo gadījumu rituksimabs tika lietots ar ķīmijterapiju.

IgG līmenis

Klīniskajā pētījumā, kurā tika vērtēta rituksimaba balstterapija recidivējošas/refraktāras folikulāras limfomas gadījumā, pēc indukcijas terapijas gan novērojuma, gan rituksimaba grupā vidējais IgG līmenis bija zemāks par normas apakšējo robežu (NAR) (< 7 g/l). Novērojuma grupā vidējais IgG līmenis vēlāk paaugstinājās virs NAR, bet rituksimaba grupā nemainījās. 2 gadu terapijas laikā to pacientu īpatsvars, kuriem IgG līmenis bija zem NAR, rituksimaba grupā bija aptuveni 60 %, bet novērojuma grupā tas samazinājās (36% pēc 2 gadiem).

Ar rituksimabu ārstētiem pediatriem pacientiem sastopams neliels skaits spontānu un literatūrā publicētu ziņojumu par hipogammaglobulinēmiju, kas dažos gadījumos ir bijusi smaga un ārstēta ar ilgstošu imūnglobulīnu aizstājterapiju. Sekas, ko pediatriem pacientiem rada ilgstošs B šūnu deficīts, nav zināmas.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu) un Stīvensa-Džonsona sindromu, kam dažkārt bija letāls iznākums.

Īpašas pacientu grupas – rituksimaba monoterapija

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem):

Visu pakāpju un 3./4. pakāpes NBP sastopamība gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem (<65 gadiem) bija līdzīga.

Masīva slimība

Pacientiem ar masīvu slimību biežāk novēroja 3. un 4. pakāpes NBP, nekā pacientiem bez masīvas slimības (25,6%, salīdzinot ar 15,4%). Jebkuras pakāpes NBP sastopamība bija līdzīga abās grupās.

Atkārtots terapijas kurss

Procentuāli pacientu skaits, kuriem novēroja NBP atkārtotu rituksimaba terapijas kursu laikā, bija līdzīgs kā pacientu īpatsvars pirmreizēja terapijas kursa laikā novērotām NBP visās NBP un 3./4. pakāpes NBP).

Pacientu apakšgrupa – rituksimaba kombinēta terapija

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

3./4. pakāpes asins un limfātiskās sistēmas blakusparādību sastopamība bija lielāka gados veciem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (<65 gadi) ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/refraktāru HLL.

Pieredze DLBŠL/BL/BAL/BLL ārstēšanā pediatriem pacientiem

Drošuma profila kopsavilkums

Pediatriem pacientiem (vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem) ar iepriekš neārstētu progresējušas stadijas CD20 pozitīvu DLBŠL/BL/BAL/BLL tika veikts daudzcentru, nemaskēts, randomizēts pētījums par ķīmijterapijas *Lymphome Malin B* (LMB) shēmu kopā ar rituksimabu vai bez tā.

Rituksimabu saņēma pavisam 309 pediatriem pacientiem, kuri tika iekļauti drošuma analīzes populācijā. Pediatriem pacientiem, kuri bija randomizēti LMB ķīmijterapijas un rituksimaba kombinētās terapijas grupā vai tika iesaistīti pētījuma posmā, kurā bija tikai viena terapijas grupa, rituksimabs tika ievadīts 375 mg/m^2 devā, un viņi saņēma pavisam sešas rituksimaba intravenozas infūzijas (pa divām katrā no abiem indukcijas terapijas un pa vienai katrā no abiem konsolidācijas LMB terapijas shēmas kursiem).

Pediatriem pacientiem (vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem) ar iepriekš neārstētu progresējušas stadijas CD20 pozitīvu DLBŠL/BL/BAL/BLL rituksimaba drošuma profils pēc blakusparādību veida, rakstura un smaguma pakāpes kopumā atbilda zināmajam rituksimaba drošuma profilam pieaugušiem pacientiem ar NHL un HLL. Rituksimabu pievienojot ķīmijterapijai, palielinājās dažu notikumu, tostarp infekciju (ieskaitot sepsi), risks, salīdzinot ar ķīmijterapijas lietošanu atsevišķi.

Pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējās rituksimaba drošuma īpašības reimatoīdā artrīta gadījumā pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos.

Rituksimaba lietošanas drošuma profils pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu (RA) ir apkopots turpmākajos apakšpunktos. Klīnisko pētījumu laikā vismaz vienu ārstēšanas kursu saņēma vairāk nekā 3100 pacientu, un viņi tika novēroti no 6 mēnešiem līdz ilgāk par 5 gadiem. Aptuveni 2400 pacientu saņēma divus vai vairāk ārstēšanas kursus, bet vairāk nekā 1000 pacientu saņēma 5 vai vairāk kursus. Pēcreģistrācijas perioda laikā apkopotā drošuma informācija ataino paredzēto nevēlamo blakusparādību profilu, kas novērots rituksimaba klīnisko pētījumu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti saņēma $2 \times 1000 \text{ mg}$ rituksimaba ar divu nedēļu intervālu papildus metotreksātam ($10 - 25 \text{ mg}$ nedēļā). Rituksimaba infūzijas tika ievadītas pēc 100 mg intravenozas metilprednizolona infūzijas; pacienti saņēma arī perorālu prednizona terapiju 15 dienas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības apkopotas 4. tabulā. To sastopamība definēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($\leq 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežākās blakusparādības, kas uzskatāmas par rituksimaba lietošanas izraisītām, bija ISR. Klīnisko pētījumu laikā kopējā ISR sastopamība bija 23 % pēc pirmās infūzijas un pēc nākamajām infūzijām samazinājās. Smagas ISR tika novērotas retāk (0,5 % pacientu) un galvenokārt radās pirmā ārstēšanas kursa laikā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas RA klīniskos pētījumos par rituksimaba

lietošanu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu) un seruma slimībai līdzīgu reakciju.

4. tabula. Blakusparādību, kas radās pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas saņēma rituksimaba klīnisko pētījumu vai pēcreģistrācijas pieredzes laikā, apkopojums

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	bronhīts, sinusīts, gastroenterīts, pēdu mikoze			PML, vīrushepatīta B reaktivācija	nopietna vīrusinfekcija ¹
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija ²		vēlīna neitropēnija ³	seruma slimībai līdzīga reakcija	
Imūnās sistēmas traucējumi	⁴ ar infūziju saistītas reakcijas (hipertensija, slikta dūša, izsitumi, drudzis, nieze, nātrene, rīkles kairinājums, karstuma viļņi, hipotensija, rinīts, drebuļi, tahikardija, nespēks, mutes un rīkles sāpes, perifēra tūska, eritēma)		⁴ ar infūziju saistītas reakcijas (ģeneralizēta tūska, bronhu spazmas, sēkšana, balsenes tūska, angioedēma, ģeneralizēta nieze, anafilakse, anafilaktoīda reakcija)			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā						
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperholesterinēmija				
Psihiskie traucējumi		depresija, trauksme				
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	parestēzija, migrēna, reibonis, išiass				
Sirds funkcijas traucējumi				stenokardija, priekškambaru mirgošana, sirds mazspēja, miokarda infarkts	priekškambaru plandīšanās	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		dispepsija, caureja, gastroezofageālais atvilkis, čūlas mutes dobumā, sāpes vēdera augšdaļā				
Ādas un zemādas audu bojājumi		alopēcija			toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroms ⁶	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija/ skeleta muskuļu sāpes, osteoartrīts, bursīts				
Izmeklējumi	pazemināts IgM līmenis ⁵	pazemināts IgG līmenis ⁵				
¹ Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk. ² Biežuma kategorija noteikta, pamatojoties uz laboratoriskajām vērtībām, kas apkopotas standarta laboratoriskās uzraudzības laikā klīniskos pētījumos. ³ Biežuma kategorija noteikta, izmantojot pēcreģistrācijas datus. ⁴ Reakcijas, kas radās infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās. Skatīt arī ar infūziju saistītas reakcijas tālāk. ISR var rasties paaugstinātas jutības rezultātā un/vai saistībā ar darbības mehānismu. ⁵ Ietver novērojumus, kas apkopoti standarta laboratoriskās uzraudzības laikā. ⁶ Ietver gadījumus ar letālu iznākumu.						

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi ir saistīti ar līdzīgu NBP profilu kā tas, kas novērots pēc pirmās zāļu iedarbības. Pēc pirmās rituksimaba iedarbības vislielākā visu NBP sastopamība bija pirmo 6 mēnešu laikā un vēlāk samazinājās. To visvairāk izskaidro ar ISR (visbiežāk pirmā ārstēšanas kursa laikā), RA saasināšanos un infekcijām – visas šīs parādības visbiežāk novēroja pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīnisko pētījumu laikā visbiežākās NBP pēc rituksimaba saņemšanas bija ISR (skatīt 4. tabulu). No 3189 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem 1135 jeb 36 % pacientu bija vismaz viena ISR un 733 no 3189 jeb 23 % pacientu bija ISR pēc pirmās rituksimaba infūzijas un zāļu iedarbības. Pēc nākamajām infūzijām ISR sastopamība samazinājās. Klīnisko pētījumu laikā nopietnas ISR bija mazāk nekā 1 % pacientu (17 pacientiem no 3189). Klīniskajos pētījumos netika novēroti 4. smaguma pakāpes IRS (pēc CTC) un ISR izraisīti nāves gadījumi. Daļa 3. smaguma pakāpes IRS (pēc CTC) un ISR, kā dēļ zāles bija jāatceļ, ar katru kursu samazinājās un, sākot ar 3. kursu, tās bija retas. IRS sastopamību un smaguma pakāpi ievērojami samazināja premedikācija ar intravenozi ievadītiem glikokortikoidiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas pētījumos ziņots par smagām ISR ar letālu iznākumu.

Pētījuma, kas bija plānots, lai novērtētu rituksimaba infūziju ar palielinātu ātrumu drošumu pacientiem ar reimatoīdo artrītu, pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem nebija būtisku ISR pirmās pētījuma infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās, bija atļauts saņemt 2 stundu rituksimaba intravenozu infūziju. Pētījumā neiekļāva pacientus, kuriem anamnēzē bija būtiska ar infūziju saistīta reakcija pret RA ārstēšanai paredzētām bioloģiskajām zālēm. ISR sastopamība, veidi un smagums atbilda vēsturiski novērotajam. Būtiskas ISR nenovēroja.

Infekcijas

Starp pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu, kopējā infekciju sastopamība, par ko ziņoja klīniskajos pētījumos, bija aptuveni 94 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Šīs infekcijas galvenokārt bija vieglas līdz vidēji smagas un lielākajā daļā gadījumu tās bija augšējo elpceļu un urīnceļu infekcijas. Smagu infekciju vai infekciju, kuru dēļ bija nepieciešama i.v. antibiotisko līdzekļu lietošana, sastopamība bija aptuveni 4 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc daudzkārtējiem rituksimaba kursiem nopietno infekciju sastopamība nozīmīgi nepalielinājās. Klīnisko pētījumu laikā ir aprakstītas dziļāko elpceļu infekcijas (tai skaitā arī pneimonija), tomēr rituksimaba un kontroles grupā to sastopamība bija līdzīga.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nopietnām vīrusinfekcijām RA pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu.

Par letāliem progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas gadījumiem ziņots pēc rituksimaba lietošanas autoimūnu slimību ārstēšanai. Tās ir reimatoīdais artrīts un autoimūnas slimības neatbilstoši indikācijām, tai skaitā sistēmas sarkanā vilkēde (SSV) un vaskulīts.

Ir ziņots par vīrushepatīta B reaktivācijas gadījumiem pacientiem ar nehodžkina limfomu, kuri rituksimabu saņem kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju (skatīt "nehodžkina limfoma"). Ļoti retos gadījumos ir ziņots arī par vīrushepatīta B reaktivāciju pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuri saņem rituksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

Aprakstītā nopietnu kardiālu blakusparādību sastopamība ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem bija 1,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 1,3 gadījumiem uz 100 pacientgadiem pacientiem, kuri saņēma placebo. Pacientu īpatsvars, kuriem novērotas sirds patoloģijas (visas vai nopietnas) vairāku kursu laikā nepalielinājās.

Neiroloģiskas blakusparādības

Ir ziņots par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (PRES)/atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroma (RPLS) gadījumiem. Pazīmes un simptomi ietvēra redzes traucējumus, galvassāpes, krampjus un izmainītu psihisko stāvokli kopā ar saistītu hipertensiju vai bez tās. PRES/RPLS diagnozi jāapstiprina, veicot galvas smadzeņu radioloģisku izmeklēšanu. Ziņotie gadījumi identificēja PRES/RPLS riska faktorus, tai skaitā pacienta pamatslimību, hipertensiju, imūnsupresīvu terapiju un/vai ķīmijterapiju.

Neitropēnija

Ārstējot ar rituksimabu, novēroja neitropēnijas gadījumus, lielākā daļa no tiem bija viegli vai vidēji smagi. Neitropēnija var rasties vairākus mēnešus pēc rituksimaba lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu placebo kontrolētos periodos 0,94% (13/1382) ar rituksimabu ārstēto pacientu un 0,27% (2/731) ar placebo ārstēto pacientu attīstījās smaga neitropēnija.

Par neitropēnijas gadījumiem, tai skaitā smagu vēlīnu un persistējošu neitropēniju, pēcreģistrācijas laikā ziņots reti, dažos gadījumos tā bija saistīta ar letālām infekcijām.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu) un Stīvensa-Džonsona sindromu, kam dažkārt bija letāls iznākums.

Laboratoriskās novirzes

Ar rituksimabu ārstētiem RA pacientiem novēroja hipogammaglobulinēmiju (IgG vai IgM zem normas apakšējās robežas). Pēc IgG vai IgM līmeņa pazemināšanās infekciju kopumā vai nopietnu infekciju biežuma palielināšanos nekonstatēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar rituksimabu ārstētiem pediatriem pacientiem sastopams neliels skaits spontānu un literatūrā publicētu ziņojumu par hipogammaglobulinēmiju, kas dažos gadījumos ir bijusi smaga un ārstēta ar ilgstošu imūnglobulīnu aizstājterapiju. Sekas, ko pediatriem pacientiem rada ilgstošs B šūnu deficīts, nav zināmas.

Granulomatozes ar poliangītu (GPA) un mikroskopiska poliangīta (MPA) ārstēšanas pieredze

Remisijas indukcija pieaugušajiem (GPA/MPA 1. pētījums)

GPA un MPA remisijas indukcijai 99 pieaugušus pacientus GPA/MPA 1. pētījumā ārstēja ar rituksimabu (375 mg/m², reizi nedēļā četras nedēļas) un glikokortikoidiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5. tabulā norādītās NBP ir visas nevēlamās blakusparādības, kas rituksimaba grupā radās ar $\geq 5\%$ sastopamību un ar lielāku biežumu nekā kontrolgrupā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas 6 mēnešu laikā GPA/MPA 1. pētījuma rituksimaba grupā radās $\geq 5\%$ pacientu (rituksimabs n=99, ar lielāku biežumu nekā kontrolgrupā), vai pēcreģistrācijas novērošanas periodā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	
Urīnceļu infekcija	7%
Bronhīts	5%
<i>Herpes zoster</i>	5%
Nazofaringīts	5%
Nopietna vīrusinfekcija ¹	nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Trombocitopēnija	7%
Imūnās sistēmas traucējumi	
Citokīnu atbrīvošanās sindroms	5%
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hiperkaliēmija	5%
Psihiskie traucējumi	
Bezmiegs	14%
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	10%
Trīce	10%
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hipertensija	12%
Pietvīkums	5%
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Klepus	12%
Aizdusa	11%
Deguna asiņošana	11%
Aizlikts deguns	6%
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Caureja	18%
Dispepsija	6%
Aizcietējums	5%
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Pinnes	7%
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Muskuļu spazmas	18%
Artralģija	15%
Muguras sāpes	10%
Muskuļu vājums	5%
Skeleta-muskuļu sāpes	5%
Sāpes ekstremitātēs	5%
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Perifērā tūska	16%
Izmeklējumi	
Samazināts hemoglobīna līmenis	6%

¹ Novērots pēcreģistrācijas novērošanas periodā. Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.

Balstterapija pieaugušajiem (GPA/MPA 2. pētījums)

GPA/MPA 2. pētījumā pavisam 57 pieauguši pacienti ar smagu, aktīvu GPA un MPA saņēma rituksimabu remisijas uzturēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas GPA/MPA 2. pētījuma rituksimaba grupā radās $\geq 5\%$ pacientu (rituksimabs $n=57$), ar lielāku biežumu nekā kontrolgrupā, vai pēcreģistrācijas novērošanas periodā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums
Nevēlamā blakusparādība	
Infekcijas un infestācijas	
Bronhīts	14 %
Rinīts	5 %
Nopietna vīrusinfekcija ¹	nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Aizdusa	9 %
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Caureja	7 %
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Pireksija	9 %
Gripai līdzīga slimība	5 %
Perifēra tūska	5 %
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Ar infūziju saistītas reakcijas ¹	12 %
¹ Novērots pēcreģistrācijas novērošanas periodā. Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.	
² Sīkāka informācija par ar infūziju saistītām reakcijām ir sniegta apakšpunktā par atsevišķām blakusparādībām.	

Kopējais drošuma profils atbilda labi zināmajam rituksimaba drošuma profilam reģistrētajām autoimūnām indikācijām, tostarp GPA/MPA. Nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, rituksimaba grupā radās pavisam 4 % pacientu. Vairums nevēlamo blakusparādību rituksimaba grupā bija vieglas vai vidēji smagas. Nevienam pacientam rituksimaba grupā neradās letālas nevēlamas blakusparādības.

Biežāk ziņotie notikumi, kurus atzina par NBP, bija ar infūziju saistītas reakcijas un infekcijas.

Ilgtermiņa novērojuma pētījums (GPA/MPA 3. pētījums)

Ilgtermiņa drošuma novērojuma pētījumā 97 pacienti ar GPA/MPA saņēma terapiju ar rituksimabu (vidēji 8 infūzijas [diapazons no 1 līdz 28]) līdz 4 gadiem atbilstoši savu ārstu parastajai praksei un ieskatiem. Kopējais drošuma profils atbilda jau labi zināmajam rituksimaba drošuma profilam RA un GPA/MPA gadījumā, un netika ziņota neviena jauna nevēlamā blakusparādība.

Pediātriskā populācija

Par 25 pediātriskiem pacientiem ar smagu, aktīvu GPA vai MPA tika veikts nemaskēts, vienas grupas pētījums. Visu pētījumu veidoja 6 mēnešus ilga remisijas inducēšanas fāze ar vismaz 18 mēnešus ilgu novērošanas fāzi, kas kopumā varēja būt līdz 4,5 gadiem. Novērošanas fāzes laikā rituksimabu ievadīja atbilstoši pētnieka ieskatam (17 no 25 pacientiem saņēma papildu ārstēšanu ar rituksimabu). Pētījumā bija atļauta vienlaicīga terapija ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

NBP uzskatīja par nevēlamiem notikumiem ar sastopamību $\geq 10\%$. Tai skaitā bija infekcijas (17 pacienti [68 %] remisijas inducēšanas fāzē; 23 pacienti [92 %] visā pētījuma laikā), ISR (15 pacienti [60 %] remisijas inducēšanas fāzē; 17 pacienti [68 %] visā pētījuma laikā) un sliktā dūša (4 pacienti [16 %] remisijas inducēšanas fāzē; 5 pacienti [20 %] visā pētījuma laikā).

Visa pētījuma laikā rituksimaba drošuma profils atbilda remisijas inducēšanas fāzē ziņotajam.

Rituksimaba drošuma profils pediatriem pacientiem ar GPA vai MPA pēc veida, rakstura un smaguma pakāpes atbilda zināmajam tā drošuma profilam pieaugušiem pacientiem reģistrēto autoimūno indikāciju gadījumā, tostarp GPA vai MPA pieaugušajiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

GPA/MPA 1. pētījumā (remisijas indukcijas pētījums pieaugušiem) ISR bija definētas kā jebkāds nevēlams notikums 24 stundu laikā pēc infūzijas, ko pētnieki drošuma vērtēšanas populācijā saista ar infūziju. No 99 pacientiem, kuri tika ārstēti ar rituksimabu, 12 pacientiem (12 %) radās vismaz viena ar infūziju saistīta reakcija. Visas ar infūziju saistītās reakcijas bija CTC 1. vai 2. pakāpes. Biežākās ar infūziju saistītās reakcijas bija citokīnu atbrīvošanās sindroms, pietvīkums, rīkles kairinājums un trīce. Rituksimabs tika ievadīts kombinācijā ar intravenoziem glikokortikoidiem, kas var samazināt šo traucējumu sastopamību un smaguma pakāpi.

GPA/MPA 2. pētījumā (balstterapijas pētījums pieaugušiem) vismaz viena ar infūziju saistīta reakcija rituksimaba grupā radās 7/57 (12 %) pacientiem. Lielākā ISR simptomu sastopamība bija pirmās infūzijas laikā vai pēc tās beigām (9 %), bet turpmāko infūziju gadījumā samazinājās (< 4 %). Visi ISR simptomi bija viegli vai vidēji smagi, un vairums šo simptomu atbilda OSK grupām "Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības" un "Ādas un zemādas audu bojājumi".

Klīniskajā pētījumā pediatriem pacientiem ar GPA vai MPA ziņotās ISR radās galvenokārt zāļu pirmās ievadīšanas laikā (8 pacientiem [32 %]), bet turpmāk, pieaugot veikto rituksimaba infūziju skaitam, samazinājās (20 % otrās infūzijas, 12 % trešās infūzijas un 8 % ceturtais infūzijas laikā). Remisijas inducēšanas fāzē biežāk ziņotie ISR simptomi bija galvassāpes, izsitumi, rinoreja un pireksija (katrs simptoms 8 %). Novērotie ISR simptomi līdzinājās tiem simptomiem, kādi pēc rituksimaba ievadīšanas novēroti pieaugušiem pacientiem ar GPA vai MPA. Vairums ISR bija 1. vai 2. pakāpes, bija divas nebūtiskas 3. pakāpes ISR, un par 4. vai 5. pakāpes ISR netika ziņots. Vienam pacientam radās viena nopietna 2. pakāpes ISR (ģeneralizēta tūska, kas pēc terapijas izzuda) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

GPA/MPA 1. pētījumā kopējais infekciju rādītājs 6 mēnešu primārā mērķa kritērija vērtēšanas laikā bija aptuveni 237 uz 100 pacientgadiem (95 % TI 197 – 285). Infekcijas pārsvarā bija vieglas vai vidēji smagas un galvenokārt bija augšējo elpceļu infekcijas, *herpes zoster* un urīnceļu infekcijas. Smagu infekciju rādītājs bija aptuveni 25 uz 100 pacientgadiem. Visbiežāk ziņotā smagā infekcija rituksimaba grupā bija pneimonijs – 4 %.

GPA/MPA 2. pētījumā infekcijas rituksimaba grupā radās 30/57 (53 %) pacientiem. Visu smaguma pakāpju infekciju sastopamība pētījuma grupās bija līdzīga. Infekcijas bija galvenokārt vieglas vai vidēji smagas. Biežākās infekcijas rituksimaba grupā bija augšējo elpceļu infekcijas, gastroenterīts, urīnceļu infekcijas un *herpes zoster*. Nopietnu infekciju sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga (aptuveni 12 %). Biežāk ziņotā nopietnā infekcija rituksimaba grupā bija viegls vai vidēji smags bronhīts.

Klīniskajā pētījumā pediatriem pacientiem ar smagu, aktīvu GPA un MPA 91 % gadījumu ziņotās infekcijas nebija nopietnas, un 90 % gadījumu tās bija vieglas līdz vidēji smagas.

Biežākās infekcijas visā pētījuma laikā bija augšējo elpceļu infekcijas (AEI) (48 %), gripa (24 %), konjunktivīts (20 %), nazofaringīts (20 %), dziļo elpceļu infekcijas (16 %), sinusīts (16 %), vīrusu izraisīta AEI (16 %), auss infekcija (12 %), gastroenterīts (12 %), faringīts (12 %), urīnceļu infekcija (12 %). Par nopietnām infekcijām ziņots 7 pacientiem (28 %), tai skaitā visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības bija gripa (2 pacientiem [8 %]) un dziļo elpceļu infekcija (2 pacientiem [8 %]).

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par nopietnām vīrusinfekcijām GPA/MPA pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu.

Ļaundabīgi jaunveidojumi

GPA/MPA 1. pētījumā ļaundabīgu jaunveidojumu sastopamība ar rituksimabu ārstētiem pacientiem ar GPA vai MPA bija 2,00 uz 100 pacientgadiem pētījuma kopējā slēgšanas datumā (kad pēdējais pacients bija pabeidzis novērošanas periodu). Ņemot vērā standartizēto sastopamības koeficientu, ļaundabīgu jaunveidojumu sastopamība šķiet līdzīga tai, kas iepriekš ziņota pacientiem, kuriem bija ar ANCA saistīts vaskulīts.

Pediatriskā klīniskajā pētījumā, līdz 54 mēnešiem ilgā novērošanas laikā, par ļaundabīgiem jaunveidojumiem netika ziņots.

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

GPA/MPA 1. pētījumā kardiālu notikumu rādītājs 6 mēnešu primārā mērķa kritērija vērtēšanas laikā bija aptuveni 273 uz 100 pacientgadiem (95 % TI 149 – 470). Smagu kardiālu notikumu rādītājs bija 2,1 uz 100 pacientgadiem (95 % TI 3 – 15). Biežāk ziņotās blakusparādības bija tahikardija (4 %) un priekškambaru mirdzaritmija (3 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neiroloģiskas blakusparādības

Autoimūnu slimību gadījumā ir ziņots par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (PRES)/atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroma (RPLS) gadījumiem. Pazīmes un simptomi ietvēra redzes traucējumus, galvassāpes, krampjus un izmainītu psihisko stāvokli kopā ar saistītu hipertensiju vai bez tās. PRES/RPLS diagnozi jāapstiprina, veicot galvas smadzeņu radioloģisku izmeklēšanu. Ziņotie gadījumi identificēja PRES/RPLS riska faktorus, tai skaitā pacienta pamatslimību, hipertensiju, imūnsupresīvu terapiju un/vai ķīmijterapiju.

Vīrushepatīta B reaktivācija

Pacientiem ar granulomatozi ar poliangītu un mikroskopisku poliangītu, kuri saņēmuši rituksimabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par nelielu vīrushepatīta B reaktivācijas gadījumu skaitu. Daži bija ar letālu iznākumu.

Hipogammaglobulinēmija

Pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar GPA vai MPA, kurus ārstēja ar rituksimabu, tika novērota hipogammaglobulinēmija (IgA, IgG vai IgM zem normas apakšējās robežas).

GPA/MPA 1. pētījumā pēc 6 mēnešiem rituksimaba grupā 27 %, 58 % un 51 % pacientu ar normālu imūnglobulīnu līmeni sākotnēji bija attiecīgi zems IgA, IgG un IgM līmenis, salīdzinot ar 25 %, 50 % un 46 % ciklofosfamīda grupā. Pēc zema IgA, IgG vai IgM līmeņa rašanās kopējā infekciju un nopietnu infekciju sastopamība nepalielinājās.

GPA/MPA 2. pētījumā par balstterapiju, klīniski nozīmīgas kopējā imūnglobulīnu, IgG, IgM vai IgA līmeņa atšķirības starp terapijas grupām, kā arī līmeņa samazināšanās netika novērota visā klīniskā pētījuma laikā.

Pediatriskā klīniskajā pētījumā, visā pētījuma laikā, hipogammaglobulinēmijas epizode tika konstatēta 3/25 (12 %) pacientiem, bet 18 pacientiem (72 %) ilgstoši bija (kas tika definēts kā par normas apakšējo robežu zemāks Ig līmenis vismaz 4 mēnešus) zems IgG līmenis (15 no šiem pacientiem ilgstoši bija arī zems IgM līmenis). Trīs pacienti intravenozi saņēma terapiju ar imūnglobulīnu (IV-Ig). Balstoties uz ierobežotajiem datiem, nevar droši secināt vai ilgstoši zems IgG vai IgM līmenis ir saistīts ar lielāku nopietnas infekcijas risku. Sekas, ko pediatrikiem pacientiem rada ilgstošāks B šūnu deficīts, nav zināmas.

Neitropēnija

GPA/MPA 1. pētījumā 24 % pacientu rituksimaba grupā (viens kurss) un 23 % pacientu ciklofosfamīda grupā radās CTC 3. pakāpes vai smagāka neitropēnija. Neitropēnija nebija saistīta ar novēroto smago infekciju biežuma palielināšanos ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem.

GPA/MPA 2. pētījumā visu smaguma pakāpju neitropēnijas sastopamība bija 0 % ar rituksimabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 5 % ar azatioprīnu ārstēto pacientu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu) un Stīvensa-Džonsona sindromu, kam dažkārt bija letāls iznākums.

Pemphigus vulgaris ārstēšanas pieredze

Drošuma profila kopsavilkums PV 1. pētījumā (pētījums ML22196) un PV 2. pētījumā (pētījums WA29330)

Rituksimaba drošuma profils, lietojot kombinācijā ar īstermiņa, mazu devu glikokortikoīdu kursu pacientiem ar *pemphigus vulgaris*, tika pētīts 3. fāzes, randomizētā, kontrolētā, daudzcentru, nemaskētā pētījumā, kurā bija 38 pacienti ar *pemphigus vulgaris* (PV), randomizēti rituksimaba grupā (PV 1. pētījums). Pacienti, kuri tika randomizēti rituksimaba grupā, pētījuma 1. dienā saņēma 1000 mg sākumdevu intravenozi un 1000 mg otro devu intravenozi pētījuma 15. dienā. Pētījuma 12. un 18. mēnesī intravenozi tika ievadītas 500 mg balstdevas. Recidīva gadījumā pacientiem varēja ievadīt 1000 mg intravenozu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

PV 2. pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, dubultslēpts, daudzcentru, aktīvu salīdzinājuma zāļu pētījums, kurā rituksimaba un mikofenolāta mofetila (MMF) drošums un efektivitāte tika salīdzināta pacientiem ar vidēju smagu un smagu PV, kuriem bija nepieciešama perorāla kortikosteroīdu lietošana; šajā pētījumā 67 pacienti ar PV saņēma terapiju ar rituksimabu (sākotnēji 1000 mg i.v. pētījuma 1. dienā un otrā 1000 mg i.v. deva pētījuma 15. dienā, atkārtoti ievadot 24. un 26. nedēļā) līdz 52 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rituksimaba drošuma profils pacientiem ar PV atbilda citu reģistrēto autoimūno indikāciju gadījumā novērotajam drošuma profilam.

PV 1. un 2. pētījumā novēroto nevēlamu blakusparādību saraksts tabulas veidā

PV 1. un 2. pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības norādītas 7. tabulā. PV 1. pētījumā NBP tika definētas kā tās blakusparādības, kas PV pacientiem rituksimaba grupā radās ar $\geq 5\%$ sastopamību un kuru gadījumā absolūtā sastopamības starpība starp rituksimaba grupu un parastās devas prednizona grupu laikā līdz pētījuma 24. mēnesim bija $\geq 2\%$. PV 1. pētījumā NBP dēļ dalību pētījumā nepārtrauca neviens pacients. PV 2. pētījumā NBP tika definētas kā tās nevēlamās blakusparādības, kas rituksimaba grupā radās $\geq 5\%$ pacientu un tika novērtētas kā saistītas ar terapiju.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas PV 1. pētījumā (līdz 24. mēnesim) un PV 2. pētījumā (līdz 52. nedēļai), vai pēcreģistrācijas novērošanas periodā radās ar rituksimabu ārstētiem pacientiem ar *pemphigus vulgaris*.

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	<i>Herpes</i> vīrusa infekcija <i>Herpes zoster</i> Mutes dobuma <i>herpes</i> Konjunktivīts Nazofaringīts Mutes dobuma kandidoze Urīnceļu infekcija	nopietna vīrusinfekcija ¹
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Ādas papiloma	
Psihiskie traucējumi	Pastāvīgi depresīvi traucējumi	Depresija, aizkaitināmība	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēdera augšdaļā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Nieze Nātrene Ādas bojājums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta-muskuļu sāpes Artralģija Muguras sāpes	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Astēnija Paaugstināta temperatūra	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas ²		

¹Novērots pēcreģistrācijas novērošanas periodā. Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.

²Ar infūziju saistītas reakcijas PV 1. pētījumā ietvēra simptomus, par kuriem informācija tika iegūta nākamajā ieplānotajā vizītē pēc katras infūzijas, un nevēlamas blakusparādības, kas radās infūzijas dienā vai nākamā dienā pēc infūzijas. Biežākie ar infūziju saistītas reakcijas simptomi/ieteicamie termini PV 1. pētījumā bija galvassāpes, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens, slikta dūša, astēnija un sāpes.

Biežākie ar infūziju saistītas reakcijas simptomi/ieteicamie termini PV 2. pētījumā bija aizdusa, eritēma, hiperhidroze, pietūkums/karstuma viļņi, hipotensija/zems asinsspiediens un izsitumi/niezoši izsitumi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

PV 1. pētījumā ar infūziju saistītas reakcijas radās bieži (58 %). Gandrīz visas ar infūziju saistīto reakciju epizodes bija vieglas vai vidēji smagas. Pēc pirmās, otrās, trešās un ceturtās infūzijas, ar infūziju saistītas reakcijas radās attiecīgi 29 % (11 pacienti), 40 % (15 pacienti), 13 % (5 pacienti) un 10 % (4 pacienti) pacientu. Ar infūziju saistītu reakciju dēļ terapiju nepārtrauca neviens pacients. Ar infūziju saistīto reakciju simptomu veids un smaguma pakāpe bija līdzīga tai, kāda tika novērota RA un GPA/MPA pacientiem.

PV 2. pētījumā ISR radās galvenokārt pēc pirmās infūzijas, bet ar katru nākamo infūziju ISR biežums samazinājās – ISR pēc pirmās, otrās, trešās un ceturtās infūzijas radās attiecīgi 17,9 %, 4,5 %, 3 % un 3 % pacientu. 11/15 pacientiem, kuriem radās vismaz viena ISR, tās bija 1. vai 2. pakāpes. 4/15 pacientiem ziņoja par ≥ 3 . pakāpes ISR, un to dēļ terapija ar rituksimabu bija jāpārtrauc pilnīgi; trim no šiem četriem pacientiem radās nopietnas (dzīvībai bīstamas) ISR. Nopietnas ISR radās pirmās (2 pacientiem) vai otrās (1 pacientam) infūzijas laikā un izzuda pēc simptomātiskas terapijas.

Infekcijas

PV 1. pētījumā ar terapiju saistīta infekcija radās 14 pacientiem (37 %) rituksimaba grupā, salīdzinot ar 15 pacientiem (42 %) parastās devas prednizona grupā. Biežākās infekcijas rituksimaba grupā bija *herpes simplex* un *zoster* infekcijas, bronhīts, urīnceļu infekcija, sēnīšinfekcija un konjunktivīts. Trīs rituksimaba grupas pacientiem (8 %) radās pavisam 5 nopietnas infekcijas epizodes (*Pneumocystis jirovecii* pneimonija, infekcijas izraisīta tromboze, starpskriemeļu diskīts, plaušu infekcija, *Staphylococcus* izraisīta sepse), un parastās devas prednizona grupā nopietna infekcija (*Pneumocystis jirovecii* pneimonija) radās vienam pacientam (3 %).

PV 2. pētījumā infekcija radās 42 pacientiem (62,7 %) rituksimaba grupā. Biežākās infekcijas rituksimaba grupā bija augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, mutes dobuma kandidoze un urīnceļu infekcija. Nopietnas infekcijas radās sešiem rituksimaba grupas pacientiem (9 %).

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par nopietnām vīrusinfekcijām PV pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu.

Patoloģiski rezultāti laboratoriskos izmeklējumos

PV 2. pētījumā rituksimaba grupā pēc infūzijas ļoti bieži tika novērota pārejoša limfocītu skaita samazināšanās, ko noteica perifērisko T limfocītu populāciju samazināšanās, kā arī pārejoša fosfora līmeņa pazemināšanās. Uzskata, ka šīs parādības ierosināja premedikācija ar metilprednizolonu i.v. infūziju.

PV 2. pētījumā bieži novēroja zemu IgG līmeni un ļoti bieži – zemu IgM līmeni; taču nav pierādījumu, ka šāds zems IgG vai IgM līmenis ir saistīts ar nopietnu infekciju riska paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota pieredze par tādu devu lietošanu cilvēkiem, kas ir lielākas nekā reģistrētā rituksimaba intravenozās zāļu formas deva. Līdz šim lielākā cilvēkiem pārbaudītā intravenozā rituksimaba deva ir 5000 mg (2250 mg/m²), kas pacientiem ar hronisku limfoleikozi pārbaudīta devas palielināšanas pētījumā. Nekādi papildu signāli par drošumu nav atklāti.

Pacientiem, kuriem radusies pārdozēšana, nekavējoties jāpārtrauc infūzija, un šie pacienti ir stingri jāuzrauga.

Pēc reģistrācijas perioda laikā aprakstīti pieci rituksimaba pārdozēšanas gadījumi. Trijos gadījumos nevēlamās blakusparādības nav aprakstītas. Divos gadījumos aprakstītas nevēlamās blakusparādības – gripai līdzīgi simptomi pēc 1,8 g lielas rituksimaba devas un letāla elpošanas mazspēja pēc 2 g lielas rituksimaba devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01FA01.

Ruxience ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimabs specifiski saistās pie neglikozēta fosfoproteīna-transmembrānu antigēna CD20, kas atrodas uz pre-B un nobriedušiem B limfocītiem. Antigēns atrodams uz > 95 % visu B šūnu nehozķkina limfomās.

CD20 atrodas gan uz normālām, gan ļaundabīgām B šūnām, bet nav uz asinsrades cilmes šūnām, pro-B šūnām, normāliem plazmocītiem un citos normālos audos. Saistoties ar antivielu, šis antigēns netiek internalizēts vai atšķelts no šūnas virsmas. CD20 neatrodas plazmā brīva antigēna veidā, tāpēc nekonkurē antivielu saistīšanās ziņā.

Rituksimaba Fab daļa saistās pie B limfocītu CD20 antigēna un Fc daļa var uzņemties imūnā efektora funkciju, lai mediētu B šūnu sabrukšanu. Šūnu sabrukšanas iespējamie mehānismi ietver komplementa noteiktu citotoksiskumu (CDC), ko izraisa C1q saistīšana, un antivielu noteiktu šūnu toksiskumu (ADCC), ko nosaka viens vai vairāki Fcγ receptori uz granulocītu, makrofāgu un dabisko galētājšūnu virsmas. Ir pierādīts, ka rituksimabs, saistoties pie B limfocītu CD20 antigēna, rada šūnu bojāeju apoptozes rezultātā.

Pēc pirmās rituksimaba devas ievadīšanas pabeigšanas perifērisko B šūnu skaits samazinājās zem normas. Pacientiem, kuriem tika ārstētas ļaundabīgas hematoloģiskas slimības, B šūnu skaits sāka atjaunoties 6 mēnešus pēc terapijas un kopumā atgriezās normas robežās 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, lai gan dažiem pacientiem šis laiks bija ilgāks (līdz pat 23 mēnešu mediānajam atlabšanas periodam pēc indukcijas terapijas). Pacientiem ar reimatoīdo artrītu tika novērota tūlītēja B šūnu skaita samazināšanās perifērās asinīs pēc divām 1000 mg rituksimaba infūzijām, kas veiktas ar 14 dienu intervālu. Perifērās asinīs B šūnu skaits sāka palielināties sākot ar 24. nedēļu, un pēc 40. nedēļas lielākai daļai pacientu novēroja daudzuma atjaunošanos, lietojot rituksimabu gan monoterapijā, gan kopā ar metotreksātu. Nelielai daļai pacientu bija ilgstošs perifēro B šūnu nomākums, kas turpinājās 2 gadus vai ilgāk pēc pēdējās rituksimaba devas lietošanas. Pacientiem ar GPA vai MPA pēc divām 375 mg/m² rituksimaba infūzijām reizi nedēļā B šūnu skaits perifērās asinīs samazinājās līdz <10 šūnām/μl, un vairumam pacientu tas saglabājās šajā līmenī līdz 6 mēnešu ilgā laikposmā. Vairumam pacientu (81 %) bija B šūnu atjaunošanās pazīmes, >10 šūnas/μl konstatēja 12. mēnesī, bet līdz 18. mēnesim šādu pacientu skaits palielinājās līdz 87 %.

Klīniskā pieredze nehozķkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā

Folikulāra limfoma

Monoterapija

Sākotnējā terapija, reizi nedēļā 4 devas

Daudzcentru pētījumā 166 pacienti ar recidivējošu vai pret ķīmijterapiju rezistentu zemas pakāpes vai folikulāru B šūnu NHL saņēma 375 mg rituksimaba/m² intravenozas infūzijas veidā vienreiz nedēļā 4 nedēļas. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR - *overall response rate*) ārstēšanai paredzētā populācijā (ITT) bija 48 % (TI₉₅ % 41-56 %), no tiem 6 % pilnīga atbildes reakcija (CR - *complete response*) un 42 % – daļēja atbildes reakcija (PR - *partial response*). Plānotā laika mediāna līdz slimības progresēšanai (TTP - *time to progression*) pacientiem ar atbildes reakciju bija 13 mēneši. Veicot apakšgrupu analīzi, ORR bija augstāks pacientiem ar B, C un D histoloģisko apakštipu pēc IWF klasifikācijas nekā pacientiem ar A apakštipu pēc IWF klasifikācijas (58 %, salīdzinot ar 12 %); augstāks pacientiem, kuriem lielākais bojājums bija < 5 cm diametrā, salīdzinot ar > 7 cm diametrā (53 %, salīdzinot ar 38 %) un augstāks pacientiem ar slimības recidīvu, kas ir jutīgs pret ķīmijterapiju,

salīdzinot ar recidīvu, kas nav jutīgs pret ķīmijterapiju (atbildes reakcijas ilgums < 3 mēneši) (50 %, salīdzinot ar 22 %). ORR pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar autologu kaulu smadzeņu transplantāciju (AKST), bija 78 %, salīdzinot ar 43 % pacientu bez AKST. Turpmāk minētie faktori statistiski nozīmīgi (Fišera tests) neietekmēja atbildes reakciju uz rituksimaba terapiju: vecums, dzimums, limfomas pakāpe, sākotnējā diagnoze, apjomīgas slimības esamība vai neesamība, normāls vai paaugstināts LDH līmenis, limfmezglu slimības forma. Statistiski nozīmīgu korelāciju konstatēja starp atbildes reakciju un kaulu smadzeņu iesaisti. 40 % pacientu, kam slimības procesā bija iesaistītas kaulu smadzenes, bija atbildes reakcija, salīdzinot ar 59 % pacientu, kuriem kaulu smadzenes nebija skartas ($p=0,0186$). Šī atradne neapstiprinājās pakāpju loģiskās regresijas analizē, kurās kā prognostiski faktori tika identificēti šādi faktori: histoloģiskais tips, sākotnēji bcl-2 pozitīvs, rezistence pret pēdējo ķīmijterapiju un apjomīga slimība.

Sākotnējā terapija, reizi nedēļā 8 devas

Daudzcentru, vienas grupas pētījumā, 37 pacienti ar zemas diferenciācijas vai folikulāras B-šūnu NHL recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju lietoja rituksimabu intravenozas infūzijas veidā 375 mg/m² nedēļā 8 devas. ORR bija 57 % (95 % ticamības intervāls (TI); 41-73 %; CR 14 %; PR 43 %); TTP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 19,4 mēneši (robežās no 5,3 līdz 38,9 mēnešiem).

Sākotnēja terapija, apjomīga slimība, reizi nedēļā 4 devas

Triju pētījumu apvienotajos datos 39 pacienti ar recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju, apjomīgu slimību (viens bojājums ≥ 10 cm diametrā), zemas pakāpes vai folikulāru B-šūnu NHL lietoja rituksimabu 375 mg/m² nedēļā intravenozas infūzijas veidā 4 devas. ORR bija 36 % (TI₉₅ % 21-51 %; CR 3 %; PR 33 %); TTP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 9,6 mēneši (robežās no 4,5 līdz 26,8 mēnešiem).

Atkārtota terapija, reizi nedēļā 4 devas

Daudzcentru, vienas grupas pētījumā 58 pacienti ar zemas diferenciācijas vai folikulāras B-šūnu NHL recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju un kuriem bija klīniska atbildes reakcija uz iepriekšējo rituksimaba terapijas kursu, saņēma atkārtotu terapiju ar rituksimabu 375 mg/m² nedēļā intravenozas infūzijas veidā 4 devas. Trīs no pacientiem pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši divus rituksimaba terapijas kursus, un šis bija trešais kurss pētījumā. Divi no pacientiem pētījuma laikā divas reizes saņēma atkārtotu terapijas kursu. Pētījumā 60 pacientiem ar atkārtotu terapiju ORR bija 38 % (TI₉₅ % 26-51 %; 10 % CR; 28 % PR); TTP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 17,8 mēneši (robežās no 5,4 līdz 26,6 mēnešiem). Tas bija labvēlīgi, salīdzinot ar TTP pēc pirmā rituksimaba terapijas kursa (12,4 mēneši).

Sākotnējā terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju

Atklātā, randomizētā pētījumā kopumā 322 iepriekš neārstēti pacienti ar folikulāru limfomu tika randomizēti vai nu CVP ķīmijterapijas grupā (ciklofosfamīds 750 mg/m², vinkristīns 1,4 mg/m² (maksimāli līdz 2 mg pirmajā dienā) un prednizolons 40 mg/m² dienā no 1. līdz 5. dienai ik 3 nedēļas 8 reizes) vai rituksimaba 375 mg/m² un CVP kombinētās terapijas grupā (R-CVP). Rituksimabu ievadīja katra ārstēšanas cikla 1. dienā. Kopumā tika veikta terapija un analizēta efektivitāte 321 pacientam (162 R-CVP grupā un 159 CVP grupā). Novērošanas laika mediāna bija 53 mēneši. R-CVP terapijai bija būtiskas priekšrocības, salīdzinot ar CVP terapiju, novērtējot primāro mērķa kritēriju – laiku līdz brīdim, kad ārstēšana kļūst neefektīva (27 mēneši, salīdzinot ar 6,6 mēnešiem, $p < 0,0001$, *log rank* tests). Pacientu, kam bija audzēja atbildes reakcija (CR, CRu, PR), proporcija bija ievērojami lielāka ($p < 0,0001$ *Chi* kvadrāta tests) R-CVP grupā (80,9 %), salīdzinot ar CVP grupu (57,2 %). Ārstēšana ar R-CVP nozīmīgi pagarināja laiku līdz slimības progresēšanai vai nāvei, salīdzinot ar ārstēšanu ar CVP, par attiecīgi 33,6 un 14,7 mēnešiem ($p < 0,0001$, *log rank* tests). Vidējais atbildes reakcijas ilgums bija 37,7 mēneši R-CVP grupā, savukārt CVP grupā tas bija 13,5 mēneši ($p < 0,0001$, *log rank* tests).

Atšķirība starp ārstēšanas grupām, ņemot vērā kopējo dzīvildzi, bija ar izteiktu klīnisku ieguvumu ($p=0,029$, *log rank* tests stratificēts pēc centra): 53 mēnešu dzīvildze bija 80,9 % pacientiem R-CVP grupā, salīdzinot ar 71,1 % pacientiem CVP grupā.

Trīs citu randomizētu pētījumu, kuros lietoja rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapijas shēmu, kurā nebija CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α interferons), rezultāti arī liecināja par nozīmīgu atbildes reakciju, no laika atkarīgo raksturlielumu, kā arī kopējās dzīvildzes uzlabošanu. Visu četru pētījumu galvenie rezultāti apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Četru III fāzes randomizētu pētījumu, kuros vērtēja ieguvumu pēc rituksimaba lietošanas ar dažādām ķīmijterapijas shēmām folikulāras limfomas gadījumā, galveno rezultātu apkopojums

Pētījums	Ārstēšana, N	Novērošanas laika mediāna, mēneši	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/ EFS mediāna, mēneši	OS rādītāji, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP mediāna: 14,7 33,6 p<0,0001	53 mēneši 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF mediāna: 2,6 gadi Nav sasniegts p<0,001	18 mēneši 90 95 p=0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS mediāna: 28,8 Nav sasniegts p<0,0001	48 mēneši 74 87 p=0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS mediāna: 36 Nav sasniegts p<0,0001	42 mēneši 84 91 p=0,029

EFS – dzīvildze bez slimības izpausmēm.
TTP – laiks līdz progresēšanai vai nāvei.
PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas.
TTF – laiks līdz ārstēšanas neveiksmei.
OS rādītāji – dzīvildzes rādītāji analīzes brīdī.

Balstterapija

Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma

Prospektīvā, atklātā, starptautiskā daudzcentru III fāzes pētījumā 1193 pacienti ar iepriekš neārstētu progresējošu folikulāru limfomu saņēma indukcijas terapiju ar R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) vai R-FCM (n=44) atbilstoši pētnieka izvēlei. Kopumā atbildes reakciju uz indukcijas terapiju novēroja 1078 pacientiem, no kuriem 1018 bija randomizēti iekļauti rituksimaba balstterapijas saņemšanai (n=505) vai novērošanai (n=513). Abas ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz sākotnējiem raksturlielumiem un slimības statusu. Rituksimaba balstterapija ietvēra vienu rituksimaba infūziju 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 2 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divu gadu garumā.

Iepriekš definētā primārā analīze tika veikta pēc mediānā novērošanas laika, kas bija 25 mēneši no randomizācijas, balstterapijas ar rituksimabu pacientiem ar iepriekš neārstētu folikulāru limfomu deva klīniski būtisku un statistiski ticamu primārā mērķa kritērija — pētnieka novērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas — uzlabošanu salīdzinājumā ar novērošanu (9. tabula).

Nozīmīgs ieguvums no balstterapijas ar rituksimabu tika konstatēts arī attiecībā uz sekundārajiem kritērijiem — dzīvildzi bez notikuma (*event-free survival*; EFS), laikam līdz nākamajai pretlimfomas terapijai (*time to next anti-lymphoma treatment*; TNL), laikam līdz nākamajai ķīmijterapijai (*time to*

next chemotherapy; TNCT) un kopējam atbildes reakcijas rādītājam (*overall response rate*; ORR) primārajā analizē (9. tabula).

Pētījumā pagarinātā pacientu novērošanas laikā iegūtie dati (9 gadu novērošanas mediāna) apstiprināja rituksimaba balstterapijas sniegto ilglaicīgo ieguvumu attiecībā uz PFS, EFS, TNLT un TNCT (9. tabula).

9. tabula. Efektivitātes rezultātu pārskats — rituksimaba balstterapija salīdzinājumā ar novērošanu protokolā definētajā primārajā analizē un pēc 9 gadu novērošanas mediānas (galīgā analīze)

	Primārā analīze (novērošanas mediāna: 25 mēneši)		Galīgā analīze (novērošanas mediāna: 9,0 gadi)	
	Novērošana N=513	Rituksimabs N=505	Novērošana N=513	Rituksimabs N=505
Primārā efektivitāte Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95% TI) riska mazināšanās	NR	NR	4,06 gadi	10,49 gadi
	<0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50%		<0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39%	
Sekundārā efektivitāte Kopējā dzīvildze (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95% TI) riska mazināšanās	NR	NR	NR	NR
	0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11%		0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6%	
Dzīvildze bez notikuma (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95% TI) riska mazināšanās	38 mēneši	NR	4,04 gadi	9,25 gadi
	<0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46%		<0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36%	
TNLT (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95% TI) riska mazināšanās	NR	NR	6,11 gadi	NR
	0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39%		<0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34%	
TNCT (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95% TI) riska mazināšanās	NR	NR	9,32 gadi	NR
	0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40%		0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39%	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs* <i>Chi</i> kvadrāta testa p vērtība izredžu attiecība (95% TI)	55%	74%	61%	79%
	<0,0001 2,33 (1,73; 3,15)		<0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR/CRu) rādītājs* <i>Chi</i> kvadrāta testa p vērtība izredžu attiecība (95% TI)	48%	67%	53%	67%
	<0,0001 2,21 (1,65; 2,94)		<0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	

* Balstterapijas/novērošanas beigās; galīgās analīzes rezultāti pamatojoties uz 73 mēnešu novērošanas mediānu.

NR: nav sasniegts klīnisko datu apkopošanas laikā (*not reached*), TNCT: laiks līdz nākamajai ķīmijterapijai; TNLT: laiks līdz nākamajai pretlimfomas terapijai.

Rituksimaba balstterapija nodrošināja konsekventu ieguvumu visās iepriekš definētajās pārbaudītajās apakšgrupās: pēc dzimuma (vīrieši, sievietes), vecuma (<60 gadi, >= 60 gadi), FLIPI indeksa (<=1, 2 vai >= 3), sākumterapijas (R-CHOP, R-CVP vai R-FCM) un neatkarīgi no atbildes reakcijas kvalitātes uz indukcijas terapiju (CR, CRu vai PR). Balstterapijas sniegta ieguvuma pētnieciskās analīzes rezultāti pierādīja mazāk izteiktu ietekmi uz gados vecākiem (> 70 gadus veciem) pacientiem, tomēr grupas bija ļoti mazas.

Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

Prospektīvā, atklātā, starptautiskā, daudzcentru, 3. fāzes pētījumā 465 pacienti ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu tika randomizēti pirmajā posmā indukcijas terapijai vai nu ar CHOP (ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu, prednizolonu; n=231) vai rituksimabu un CHOP (R-CHOP, n=234). Šīs divas terapijas grupas bija labi saskaņotas attiecībā uz sākotnējo raksturojumu un slimības stāvokli. Kopumā 334 pacienti, kas sasniedza pilnīgu vai daļēju remisiju pēc indukcijas terapijas, tika randomizēti otrajā posmā rituksimaba balstterapijai (n=167) vai novērošanai (n=167). Rituksimaba balstterapija ietvēra vienu infūziju ar rituksimaba devu 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lietoja ik pēc 3 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus.

Galīgā efektivitātes analīzē ietvēra visus pacientus, kas tika randomizēti abām pētījuma daļām. Pēc 31 mēnešu sākotnējā fāzē randomizēto pacientu novērošanas mediānu, R-CHOP, salīdzinot ar CHOP, nozīmīgi uzlaboja iznākumu pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Indukcijas fāze: CHOP efektivitātes, salīdzinot ar R-CHOP (31 mēnešu novērošanas mediāna), rezultātu pārskats

	CHOP	R-CHOP	p-vērtība	Riska mazināšanās ¹⁾
Primāra efektivitāte				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ rādītāji tika aprēķināti kā riska attiecības

²⁾ pēdējā audzēja atbildes reakcija atbilstoši pētnieka vērtējumam. "Primārais" "atbildes reakcijas" statistiskais tests bija tendences tests CR, salīdzinot ar PR, salīdzinot ar "bez reakcijas" (p < 0,0001)

Saīsinājumi: NA: nav pieejams; ORR: kopējās atbildes reakcijas biežums; CR: pilnīga atbildes reakcija; PR: daļēja atbildes reakcija.

Pacientiem, kuri tika randomizēti pētījuma balstterapijas fāzei, laika mediāna bija 28 mēneši no randomizācijas balstterapijai. Balstterapija ar rituksimabu izraisīja klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu uzlabošanu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju – PFS (laiks no randomizācijas balstterapijai līdz recidīvam, slimības progresēšanai vai nāvei), salīdzinot ar tikai novērošanu (p < 0,0001 *log rank* tests). PFS mediāna bija 42,2 mēneši rituksimaba balstterapijas grupā, salīdzinot ar 14,3 mēnešiem novērošanas grupā. Izmantojot *Koksa* regresijas analīzi, progresējošas slimības vai nāves risks samazinājās par 61 % ar rituksimaba balstterapiju, salīdzinot ar novērošanas grupu (95 % TI; 45 %-72 %). Pēc Kaplāna-Maijera aprēķinātais periods bez progresēšanas rādītājs pēc 12 mēnešiem bija 78 % rituksimaba balstterapijas grupā, salīdzinot ar 57 % novērošanas grupā. Kopējās dzīvildzes analīzē apstiprināja nozīmīgu rituksimaba balstterapijas pārkāpumu pār novērošanas grupu (p=0,0039 *log rank* tests). Rituksimaba balstterapija samazināja nāves risku par 56 % (95 % TI; 22 %-75 %).

11. tabula. Balstterapijas fāze: rituksimaba efektivitātes rezultātu pārskats, salīdzinot ar novērošanu (28 mēnešu novērošanas mediāna)

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Maijera laika mediāna līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	Novērošana (N = 167)	Rituksimabs (N=167)	Log rank p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0039	56 %
Laiks līdz jaunai limfomas terapijai	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Dzīvildze bez slimības ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Apakšgrupas analīzes PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: netika sasniegts; ^a: attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR

Rituksimaba balstterapijas guvums tika apstiprināts visām analizētām apakšgrupām, neatkarīgi no sākumterapijas shēmas (CHOP vai R-CHOP) vai atbildes reakcijas uz indukcijas terapiju kvalitāti (CR vai PR) (11. tabula). Rituksimaba balstterapija nozīmīgi pagarināja PFS mediānu pacientiem ar atbildes reakciju uz CHOP indukcijas terapiju (PFS mediāna 37,5 mēneši, salīdzinot ar 11,6 mēnešiem, $p < 0,0001$), kā arī pacientiem ar atbildes reakciju uz R-CHOP indukcijas terapiju (PFS mediāna 51,9 mēneši, salīdzinot ar 22,1 mēnešiem, $p=0,0071$). Lai gan apakšgrupas bija nelielas, rituksimaba balstterapija nodrošināja nozīmīgu guvumu attiecībā uz kopējo dzīvildzi gan pacientiem ar atbildes reakciju uz CHOP, gan pacientiem ar atbildes reakciju uz R-CHOP, lai gan šo novērojumu apstiprināšanai ir nepieciešama ilgāka novērošana.

Difūza lielo B šūnu nehodžkina limfoma pieaugušajiem

Randomizētā, atklātā pētījumā kopumā 399 iepriekš neārstēti gados veci pacienti (60-80 g.v.) ar difūzu, lielo B šūnu limfomu saņēma standarta CHOP ķīmijterapiju (ciklofosfamīds 750 mg/m², doksorubicīns 50 mg/m², vinkristīns 1,4 mg/m² (maksimāli līdz 2 mg pirmajā dienā) un prednizolonu 40 mg/m² dienā no 1. līdz 5. dienai) ik pēc 3 nedēļām 8 reizes vai rituksimabu 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). Rituksimabu ievadīja ārstēšanas cikla 1. dienā.

Efektivitātes galīgā analīze ietvēra visus randomizētos pacientus (197 CHOP, 202 R-CHOP), un novērošanas ilguma mediāna bija 31 mēnesis. Abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz slimības sākotnējiem rādītājiem un slimības statusu. Galīgā analīze apstiprināja, ka R-CHOP terapija bija saistīta ar klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu dzīvildzes bez notikumu palielināšanos (primārās efektivitātes rādītājs, kur par notikumu uzskatīja nāvi, limfomas recidīvu vai progresēšanu vai jaunas pretlimfomas ārstēšanas uzsākšanu) ($p=0,0001$). Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības izpausmēm mediānas rādītājs bija 35 mēneši R-CHOP terapijas grupā, salīdzinot ar 13 mēnešiem CHOP terapijas grupā; risks samazinājās par 41 %. Pēc 24 mēnešiem kopējās dzīvildzes rādītājs bija 68,2 % R-CHOP grupā, salīdzinot ar 57,4 % CHOP grupā. Turpmākā kopējās dzīvildzes analīze, kas tika veikta, pamatojoties uz 60 mēnešu novērošanas perioda mediānu, apstiprināja R-CHOP priekšrocības, salīdzinot ar CHOP terapiju ($p=0,0071$); risks samazinājās par 32 %.

Visu sekundāro rādītāju (atbildes reakcijas rādītāji, dzīvildze bez progresēšanas, dzīvildze bez slimības, atbildes reakcijas ilgums) analīze apstiprināja R-CHOP efektivitāti, salīdzinot ar CHOP. Pilnīga atbildes reakcija pēc 8. cikla bija 76,2 % R-CHOP grupā un 62,4 % CHOP grupā ($p=0,0028$). Slimības progresēšanas risks samazinājās par 46 % un recidīva risks par 51 %.

Visās pacientu apakšgrupās (dzimums, vecums, vecumam pielāgots Starptautiskais Prognostiskais indekss, Ann Arbor stadija, ECOG, β_2 mikroglobulīns, LDH, albumīns, B simptomi, apjomīga slimība, ārpuslimfmezglu lokalizācijas, kaulu smadzeņu iesaistīšanās) dzīvildzes bez notikumiem un kopējās dzīvildzes riska rādītājs (R-CHOP, salīdzinot ar CHOP) bija attiecīgi mazāks par 0,83 un 0,95.

R-CHOP bija saistīta ar slimības iznākuma uzlabošanos gan augsta, gan zema riska pacientiem atbilstoši vecumam pielāgotajam Starptautiskajam Prognostiskajam indeksam.

Klīniski laboratoriskās atrades

Nevienam no 67 pacientiem, kuriem tika pārbaudītas cilvēka anti-peles antivielas (HAMA), tās netika konstatētas. No 356 pacientiem, kuriem tika pārbaudītas antivielas pret zālēm (ADA), 1,1 % (4 pacientiem) bija pozitīvs rezultāts.

Hroniska limfoleikoze

Divos atklātos, randomizētos pētījumos kopumā 817 iepriekš neārstēti pacienti un 552 pacienti ar recidivējošu/refraktāru HLL randomizēti saņēma vai nu FC ķīmijterapiju (fludarabīns, 25 mg/m², ciklofosfamīds, 250 mg/m², 1.–3. diena) ik pēc 4 nedēļām 6 ciklus, vai rituksimabu kombinācijā ar FC (R-FC). Pirmajā ciklā rituksimabs lietoja devā 375 mg/m² vienu dienu pirms ķīmijterapijas, bet katra nākamā cikla pirmajā dienā — devā 500 mg/m². Pacienti, kas iepriekš bija ārstēti ar monoklonālām antivielām vai pacienti rezistenti (definēts kā nespēja sasniegt daļēju remisiju uz vismaz 6 mēnešiem) pret ārstēšanu ar fludarabīnu vai jebkuru nukleozīdu analogu, tika izslēgti no recidivējošas/refraktāras HLL pētījuma. Pavisam efektivitāte tika analizēta 810 pacientiem (403 R-FC, 407 FC) pirmās izvēles terapijas pētījumā (12.a.un 12.b. tabula) un 552 pacientiem (276 R-FC, 276 FC) recidivējošas/refraktāras slimības pētījumā (13. tabula).

Pirmās izvēles terapijas pētījumā pēc 48,1 mēneši mediānas novērošanas PFS mediāna R-FC grupā bija 55 mēneši, bet FC grupā — 33 mēneši ($p < 0,0001$, *log rank* tests). Kopējās dzīvildzes analīzes rezultāti liecināja, ka salīdzinājumā ar FC ķīmijterapiju R-FC terapija nodrošina nozīmīgu ieguvumu ($p = 0,0319$, *log rank* tests) (12.a. tabula). Analizējot pēc sākotnējā slimības riska, ieguvums PFS izteiksmē bija konsekventi vērojams gandrīz visās pacientu apakšgrupās (t. i., pēc Binē A–C stadijas) (12.b. tabula).

12.a. tabula. Hroniskas limfocitomas pirmās izvēles ārstēšana. Efektivitātes rezultātu pārskats, lietojot rituksimabu plus FC salīdzinājumā ar FC monoterapiju –novērošanas ilguma mediāna 48,1 mēnesis

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Majera laika mediāna līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log rank p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0319	27 %
Dzīvildze bez notikumiem	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Atbildes reakcijas rādītājs (CR, nPR vai PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	NP
CR rādītājs	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	NP
Atbildes reakcijas ilgums*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Dzīvildze bez slimības (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Laiks līdz jaunai ārstēšanai	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Atbildes reakcijas rādītājs un CR rādītājs analizēts, izmantojot Chi kvadrāta testu. NR: netika sasniegts; NP: nav piemērojams.

*: attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR, nPR, PR.

** : attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR.

12.b. tabula. Hroniskas limfocitomas pirmās izvēles ārstēšana. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecība atkarībā no Binē stadijas (ITT) –novērošanas ilguma mediāna 48,1 mēnesis

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	Pacientu skaits		Riska attiecība (95% TI)	p vērtība (Wald tests, nav koriģēta)
	FC	R-FC		
Binē A stadija	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binē B stadija	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binē C stadija	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

TI: ticamības intervāls.

Recidivējošas/ refraktāras slimības pētījumā dzīvildzes bez slimības progresēšanas (primārais mērķa kritērijs) mediāna bija 30,6 mēneši R-FC grupā un 20,6 mēneši FC grupā (p=0,0002, log rank tests). Labvēlīga ietekme uz PFS tika novērota gandrīz visiem apakšgrupās analizētiem pacientiem atbilstoši sākotnējam slimības riskam. Tika ziņots par nelielu, bet nenozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanu R-FC grupā, salīdzinot ar FC grupu.

13. tabula. Recidivējošas/ refraktāras hroniskas limfoleikozes ārstēšana – rituksimabs un FC, salīdzinot ar FC monoterapiju - efektivitātes rezultātu pārskats (novērošanas laika mediāna 25,3 mēneši)

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Maijera laika līdz gadījumam mediānas (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log rank p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Kopējā dzīvildze	51,9	NR	0,2874	17%
Dzīvildze bez notikumiem	19,3	28,7	0,0002	36%
Atbildes reakcijas rādītājs (CR, nPR, vai PR)	58,0%	69,9%	0,0034	NP
CR rādītājs	13,0%	24,3%	0,0007	NP
Atbildes reakcijas ilgums*	27,6	39,6	0,0252	31%
Dzīvildze bez slimības (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Laiks līdz jaunai HLL ārstēšanai	34,2	NR	0,0024	35%

Atbildes reakcijas rādītājs un CR rādītājs, kas analizēti ar Chi kvadrāta testu.

*: piemērojams tikai pacientiem, kas sasniedz CR, nPR, PR; NR: nav sasniegts; NP: nav piemērojams.

** : piemērojams tikai pacientiem, kas sasniedz CR.

Arī citi līdzīgi pētījumi, kuros pacientu ar iepriekš neārstētu un/vai recidivējošu/ refraktāru HLL ārstēšanai rituksimabu lieto kopā ar citām ķīmijterapijas shēmām (tai skaitā CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustīns un kladribīns), liecina par augstiem kopējās atbildes reakcijas rādītājiem un labvēlīgu ietekmi uz PFS rādītājiem, lai gan nedaudz lielāku toksicitāti (īpaši mielotoksicitāti). Šie pētījumi atbalsta rituksimaba lietošanu ar jebkuru ķīmijterapiju.

Dati par aptuveni 180 pacientiem, iepriekš ārstētiem ar rituksimabu, liecina par klīnisku ieguvumu (tai skaitā CR) un atbalsta atkārtotu ārstēšanu ar rituksimabu.

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem (vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem) ar iepriekš neārstētu progresējušas stadijas CD20 pozitīvu DLBŠL/BL/BAL/BLL tika veikts daudzcentru, nemaskēts, randomizēts pētījums par tikai *Lymhome Malin B* (LMB) shēmas ķīmijterapiju (kortikosteroīdi, vinkristīns, ciklofosfamīds, metotreksāts lielā devā, citarabīns, doksorubicīns, etopozīds un trīs līdzekļu [metotreksāta/citarabīna/kortikosteroīda] intratekāla terapija) vai LMB ķīmijterapiju kombinācijā ar rituksimabu. Progresējusi slimības stadija tika definēta kā slimība III stadijā ar paaugstinātu LDH līmeni ("B-high", [LDH līmenis vairāk nekā divreiz augstāks par klīnikā noteikto augšējo normas robežu pieaugušajiem ($> N \times 2$)] vai jebkāda slimība IV stadijā, vai BAL. Pacienti tika randomizēti terapijai vai nu ar LMB ķīmijterapiju, vai ar sešām rituksimaba intravenozām infūzijām 375 mg/m² \times 6 devā kombinācijā ar LMB ķīmijterapiju (pa divām infūzijām katrā no abiem indukcijas terapijas kursiem un pa vienai infūzijai katrā no abiem konsolidācijas terapijas kursiem) atbilstoši LMB shēmai. Efektivitātes analizē tika iekļauti dati par 328 randomizētiem pacientiem, no kuriem viens par 3 gadiem jaunāks pacients saņēma rituksimabu kombinācijā ar LMB ķīmijterapiju.

Demogrāfiskās un slimības īpašības pētījuma sākumā abās terapijas grupās – LMB (LMB ķīmijterapija) un R-LMB (LMB ķīmijterapija ar rituksimabu) – bija līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna LMB un R-LMB grupā bija attiecīgi 7 un 8 gadi. Abās terapijas grupās aptuveni puse

pacientu atbilda B klasei (50,6 % LMB un 49,4 % R-LMB grupā), bet 39,6 % pacientu – C1 klasei, bet C3 klasē LMB un R-LMB grupā bija attiecīgi 9,8 % un 11,0 % pacientu. Saskaņā ar Mērfija (*Murphy*) klasifikāciju vairums pacientu bija vai nu ar BL III stadijā (45,7 % LMB un 43,3 % R-LMB grupā), vai arī ar BAL ar negatīvu atradi CNS (21,3 % LMB un 24,4 % R-LMB grupā). Mazāk nekā pusei pacientu (45,1 % abās terapijas grupās) slimība bija izplatījusies kaulu smadzenēs, un vairumam pacientu (72,6 % LMB un 73,2 % R-LMB grupā) slimība nebija skārusi CNS. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija EFS (dzīvildze bez notikuma iestāšanās), kur notikums tika definēts kā pirmais iestājies notikums no šāda saraksta: progresējoša slimība, recidīvs, sekundārs ļaundabīgs audzējs, jebkāda cēloņa izraisīta nāve vai atbildes reakcijas trūkums, ko pierāda dzīvotspējīgu šūnu atrade atlieku materiālā pēc otrā CYVE kursa. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS un pilnīga remisija.

Iepriekš paredzētā starposma analizē pēc novērošanas mediānas aptuveni 1 gada tika novērota klīniski būtiska primārā mērķa kritērija – ESF – uzlabošanās, un aplēstā 1 gada EFS sastopamība R-LMB grupā bija 94,2 % (95 % TI: 88,5 % - 97,2 %), bet LMB grupā – 81,5 % (95 % TI: 73,0 % - 87,8 %), savukārt koriģētā Koksas RA bija 0,33 (95 % TI: 0,14 – 0,79). Pēc NDMK (neatkarīgās datu monitorēšanas komitejas) ieteikuma, kas bija balstīts uz šiem rezultātiem, nejausinātā iedalīšana grupās tika pārtraukta un LMB grupas pacientiem ļāva mainīt terapijas grupu un saņemt rituksimabu.

Primārā efektivitātes analīze tika veikta par 328 randomizētiem pacientiem ar novērošanas mediānu 3,1 gads. Rezultāti ir norādīti 14. tabulā.

14. tabula. Pārskats par primārās efektivitātes rezultātiem (ITT populācijā)

Analīze	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 notikumi	10 notikumi
	Vienpusēja <i>log-rank</i> testa p vērtība 0,0006	
	Koriģētā Koksas RA 0,32 (90 % TI: 0,17; 0,58)	
3 gadu EFS sastopamība	82,3 % (95 % TI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95% TI: 89,1 %; 96,7 %)
OS	20 nāves gadījumi	8 nāves gadījumi
	Vienpusēja <i>log-rank</i> testa p vērtība 0,0061	
	Koriģētā Koksas RA 0,36 (95 % TI: 0,16; 0,81)	
3 gadu OS sastopamība	87,3 % (95 % TI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % TI: 90,5 %; 97,5 %)
CR sastopamība	93,6 % (95 % TI: 88,2%; 97,0%)	94,0 % (95 % TI: 88,8 %; 97,2 %)

Saīsinājumi: EFS – dzīvildze bez notikumiem (*event free survival*); OS – kopējā dzīvildze (*overall survival*); CR – pilnīga remisija (*complete remission*).

Primārā efektivitātes analīze liecināja, ka rituksimaba pievienošana LMB ķīmijterapijai rada labvēlīgu ietekmi uz EFS salīdzinājumā ar tikai LMB ķīmijterapiju, un Koksas regresijas analīzē, veicot korekciju pēc nacionālās grupas, histoloģijas un terapeitiskās klases, EFS RA bija 0,32 (90 % TI: 0,17 – 0,58). Lai gan abās terapijās grupās pilnīgu remisiju sasniegušo pacientu skaits būtiski neatšķīrās, rituksimaba pievienošana LMB ķīmijterapijai labvēlīgi ietekmēja arī sekundāro mērķa kritēriju OS, un OS RA bija 0,36 (95 % TI: 0,16 – 0,81).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar rituksimabu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar folikulāru limfomu un hronisku limfoleikozi, kā arī pediatrikās populācijā vecumā no dzimšanas brīža līdz < 6 mēnešiem ar CD20 pozitīvu difūzu lielo B šūnu limfomu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Klīniskā pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

Rituksimaba efektivitāte un drošums reimatoīdā artrīta simptomu un pazīmju atvieglošanā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz ANF inhibitoriem tika demonstrēts galvenajā, randomizētā, kontrolētā, dubultmaskētā daudzcentru pētījumā (1. pētījums).

1. pētījumā vērtēja 517 pacientus, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākām ANF inhibitora terapijām vai to nepanesība. Iekļaušanai piemērotiem pacientiem bija aktīvs reimatoīdais artrīts, diagnosticēts atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ARK) kritērijiem. Rituksimabu lietoja divu i.v. infūziju veidā, starp kurām bija 15 dienu intervāls. Pacienti intravenozas infūzijas veidā saņēma 2 x 1000 mg rituksimabu vai placebo kombinācijā ar MTX. Visi pacienti pēc pirmās infūzijas no 2. līdz 7. dienai un no 8. līdz 14. dienai vienlaikus perorāli saņēma attiecīgi pa 60 mg un 30 mg prednizona. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu, kuri sasniedza ARK 20 atbildes reakciju 24. nedēļā, īpatsvars. Pacienti tika novēroti pēc 24. nedēļas, lai novērtētu ilgtermiņa mērķa kritērijus, ietverot rentgenogrāfisku novērtēšanu 56. un 104. nedēļā. Šai laikā 81 % pacientu, kas sākotnēji saņēma placebo, no 24. līdz 56. nedēļai saņēma rituksimabu atklātā pētījuma paplašinājuma protokola ietvaros.

Rituksimaba pētījumos pacientiem ar agrīnu artrītu (pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši metotreksātu vai ar nepietiekamu atbildes reakciju uz metotreksātu, bet kuri vēl nav ārstēti ar ANF-alfa inhibitoriem) tika sasniegti primārie mērķa kritēriji. Šiem pacientiem rituksimabs nav indicēts, jo drošuma dati par ilgstošu ārstēšanu ar rituksimabu nav pietiekami (īpaši attiecībā uz ļaundabīgu slimību un PML attīstības risku).

Slimības aktivitātes rezultāti

Rituksimabs kombinācijā ar metotreksātu nozīmīgi palielināja pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza vismaz 20 % uzlabošanās pēc ARK vērtējuma, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar metotreksātu vienu pašu (15. tabula). Visu izstrādes pētījumu laikā ārstēšanas sniegtais ieguvums pacientiem bija līdzīgs neatkarīgi no vecuma, dzimuma, ķermeņa virsmas laukuma, rases, iepriekšējo ārstēšanas kursu skaita vai slimības statusa.

Klīniski un statistiski nozīmīga uzlabošanās bija arī atzīmēta visos ARK atbildes reakcijas individuālos komponentos (sāpīgu un pietūkušu locītavu skaits, pacienta un ārsta vispārējs novērtējums, nespējas indeksa lielums (VNA), sāpju novērtējums un C-reaktīvais proteīns (mg/dl)).

15. tabula. 1. pētījumā novērotā klīniskā atbildes reakcija attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (ITT populācija)

	Rezultāts †	Placebo + MTX	Rituksimabs + MTX (2 x 1000 mg)
1. pētījums		N=201	N=298
	ARK20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ARK50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ARK70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Atbildes reakcija pēc EULAR klasifikācijas (Laba/vidēji laba)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	DAS izmaiņu mediāna	-0,34	-1,83***

† rezultāti 24. nedēļā

Nozīmīga atšķirība no placebo + MTX primārajā definētajā laikā: ***p≤0,0001

Visos pētījumos ar rituksimabu un metotreksāta kombināciju ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi lielāka slimības aktivitātes rādītāja (DAS28) samazināšanās nekā pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar metotreksātu (15. tabula). Līdzīgā veidā visos pētījumos laba vai vidēji laba atbildes reakcija pēc

Eiropas Pretreimatisma līgas (EULAR) kritērijiem izteikti vairāk tika sasniegta ar rituksimabu ārstētiem pacientiem, ko ārstēja ar rituksimabu + metotreksātu, salīdzinot tikai ar metotreksātu ārstētiem pacientiem (15. tabula).

Rentgenogrāfiska atbildes reakcija

Locītavu struktūras bojājumi tika vērtēti rentgenogrāfiski un definēti kā modificētais kopējais *Sharp* vērtējuma (mKSV) rādītājs un tā komponenti, erozijas vērtējuma rezultāts un locītavas spraugas sašaurināšanās vērtējuma rezultāts.

1. pētījumā, kas veikts pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju uz vienu vai vairākiem ANF inhibitoriem vai to nepanesību, kas saņēma rituksimabu kombinācijā ar metotreksātu, bija nozīmīgi mazāka rentgenogrāfiska progresēšana nekā pacientiem, kas sākotnēji saņēma tikai metotreksātu 56 nedēļas. No pacientiem, kas sākotnēji saņēma tikai metotreksātu, 81 % saņēma rituksimabu vai nu kā glābšanas režīma terapiju 16. – 24. nedēļā, vai pagarinājuma pētījumā pirms 56. nedēļas. Lielākai daļai pacientu, kas saņēma sākotnēju ārstēšanu ar rituksimabu/MTX, nebija arī eroziju progresēšanas 56 nedēļu laikā (16. tabula).

16. tabula. Rentgenogrāfisko izmeklējumu rezultāti pēc viena gada (mITT populācijā)

	Placebo+MTX	Rituksimabs+MTX 2 x 1000 mg
1. pētījums	(n = 184)	(n = 273)
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli:		
Modificētais kopējais <i>Sharp</i> vērtējuma rādītājs	2,30	1,01*
Eroziju vērtējuma rādītājs	1,32	0,60*
Locītavas spraugas sašaurināšanās vērtējuma rādītājs	0,98	0,41**
Pacientu īpatsvars bez rentgenogrāfiski konstatētām izmaiņām	46 %	53 %, NN
Pacientu īpatsvars bez erozīvām izmaiņām	52 %	60 %, NN

150 pacienti, kuri 1. pētījumā sākotnēji bija randomizēti placebo + MTX saņemšanai, viena gada laikā saņēma vismaz vienu RTX + MTX kursu.

* p < 0,05 ** p < 0,001. Saīsinājums: NN – nenozīmīgi.

Locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās tika novērota arī ilgtermiņā. 1. pētījuma laikā pēc 2 gadiem veiktās rentgenogrāfiskās analīzes rezultāti pacientiem, kuri saņēma rituksimabu kombinācijā ar metotreksātu, pierādīja nozīmīgi samazinātu locītavu struktūras bojājumu progresēšanas ātrumu (salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu). Turklāt ievērojami lielākai pacientu daļai pēc 2 gadiem netika novērota locītavu bojājumu progresēšana.

Fiziskās funkcijas un dzīves kvalitātes rezultāti

Nozīmīga nespējas indeksa (HAQ-DI) un noguruma (FACIT-F) novērtējuma punktu skaita samazināšanās tika novērota pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti tikai ar metotreksātu. Ar rituksimabu ārstēto pacientu īpatsvars, kuriem tika novērota minimāla klīniski nozīmīga atšķirība (MKNA) attiecībā uz HAQ-DI (definēts kā individuālā kopējā rezultāta samazināšanās par > 0,22) arī bija lielāka par pacientu īpatsvaru, kurus ārstēja tikai ar metotreksātu (17. tabula).

Tika pierādīta arī nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās – ievērojami uzlabojās gan fiziskās veselības vērtējuma (FVV), gan garīgās veselības vērtējuma (GVV) rezultāti (pēc SF-36). Turklāt nozīmīgi lielāka pacientu daļa sasniedza šo vērtējumu rezultātu MKNA (17. tabula).

17. tabula. Fizisko funkciju un dzīves kvalitātes rezultāti 1. pētījuma 24. nedēļā

Rezultāts†	Placebo+M TX	Rituksimabs+M TX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Vidējās HAQ-DI izmaiņas	0,1	-0,4***
MKNA % pēc HAQ-DI	20 %	51 %
Vidējās izmaiņas pēc FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Vidējās izmaiņas pēc SF-36 FVV	0,9	5,8***
MKNA % pēc SF-36 FVV	13 %	48 %***
Vidējās izmaiņas pēc SF-36 PVV	1,3	4,7**
MKNA % pēc SF-36 PVV	20 %	38 %*

† Rezultāti 24. nedēļā.

Nozīmīga atšķirība no placebo primārajā definētajā laikā: * p < 0,05. **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001.

MKNA HAQ-DI ≥ 0,22, MKNA SF-36 FVV > 5,42, MKNA SF-36 PVV > 6,33.

Efektivitāte autoantivielu (RF un/vai anti-CCP) seropozitīviem pacientiem

Pacientiem, kuri ir seropozitīvi uz reimatoīdo faktoru (RF) un/vai uz antivielām pret ciklisko citrulinēto peptīdu (anti-CCP antivielām) un kas ārstēti ar rituksimabu kombinācijā ar metotreksātu, ir pierādīta pastiprināta atbildes reakcija (salīdzinot ar pacientiem, kuri negatīvi uz abām antivielām).

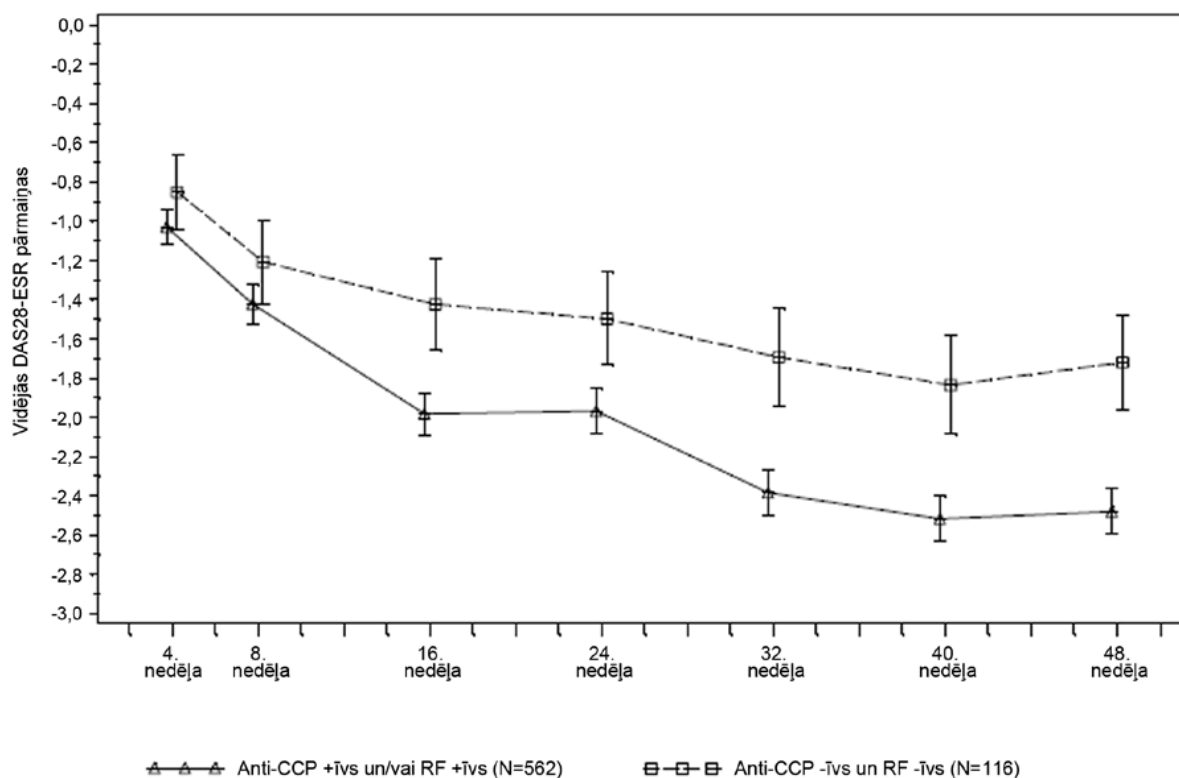
Efektivitāti raksturojošie rezultāti ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem tika analizēti, pamatojoties uz autoantivielu statusu pirms terapijas sākuma. 24. nedēļā pacientiem, kuri terapijas sākumā bija seropozitīvi uz RF un/vai anti-CCP, salīdzinot ar seronegatīvajiem pacientiem, bija ievērojami lielāka iespēja sasniegt atbildes reakciju ACR20 un 50 (p = 0,0312 un p = 0,0096) (18. tabula). Šie konstatētie fakti atkārtojās 48. nedēļā, kad seropozitivitāte uz autoantivielām arī ievērojami palielināja iespēju sasniegt ACR70. Salīdzinot ar seronegatīvajiem pacientiem, seropozitīvajiem pacientiem 48. nedēļā bija 2 – 3 reizes lielāka iespēja sasniegt ACR atbildes reakcijas. Salīdzinot ar seronegatīvajiem pacientiem, seropozitīvajiem pacientiem arī ievērojami samazinājās rezultāts pēc DAS28-ESR (1. attēls).

18. tabula. Kopējā efektivitāte atkarībā no autoantivielu statusa pirms terapijas sākuma

	24. nedēļa		48. nedēļa	
	Seropozitīvi (n=514)	Seronegatīvi (n=106)	Seropozitīvi (n=506)	Seronegatīvi (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Atbildes reakcija pēc EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Vidējās izmaiņas pēc DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Statistiskās ticamības līmenis tika definēts kā * p < 0,05, **p < 0,001 un ***p < 0,0001.

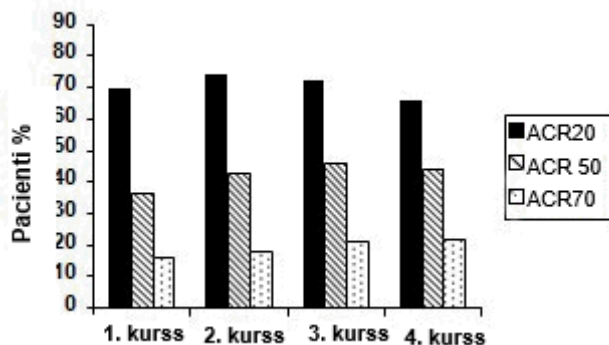
1. attēls. DAS28-ESR rezultāta izmaiņas kopš terapijas sākuma atkarībā no autoantivielu statusa pirms terapijas sākuma



Ilgtermiņa efektivitāte, izmantojot daudzkārtējus ārstēšanas kursus

Vairākus kursus ilga ārstēšana ar rituksimaba un metotreksāta kombināciju izraisīja stabilu RA klīnisko pazīmju un simptomu samazināšanos, uz ko norāda atbildes reakcijas pēc ACR, DAS28-ESR un EULAR vērtējuma, kas bija novērojamas visās pētītajās pacientu populācijās (2. attēls). Tika novērota stabila fizisko funkciju uzlabošanās, uz ko norāda pēc HAQ-DI vērtējuma iegūtais rezultāts un pacientu īpatsvars, kas saskaņā ar novērojumu rezultātiem ir sasnieguši MKNA (vērtējot pēc HAQ-DI rezultāta).

2. attēls. Atbildes reakcija pēc ARK klasifikācijas pēc četriem ārstēšanas kursiem ((visiem pacientiem visu vizīšu laikā) 24 nedēļas pēc katra kursa) pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz ANF inhibitoriem (n=146)



Klīnisko laboratorisko izmeklējumu rezultāti

Klīniskajos pētījumos kopumā 392 no 3095 (12,7 %) pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija pozitīva ADA atrade pēc terapijas ar rituksimabu. Lielākai daļai pacientu ADA rašanās nebija saistīta ar

klīniskā stāvokļa pasliktināšanos vai ar paaugstinātu reakcijas risku uz turpmākām infūzijām. ADA klātbūtne var būt saistīta ar reakcijas uz infūziju vai alerģiskas reakcijas pasliktināšanos pēc otrās infūzijas turpmākos kursos.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar rituksimabu visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar autoimūnu artrītu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Granulomatozes ar poliangītu (GPA) un mikroskopiskā poliangīta (MPA) ārstēšanas klīniskā pieredze

Remisijas indukcija pieaugušajiem

GPA/MPA 1. pētījumā kopumā 197 pacienti 15 gadu vecumā vai vecāki ar smagu, aktīvu GPA (75 %) un MPA (24 %) tika iekļauti un ārstēti aktīvu salīdzināmo zāļu, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru līdzvērtīguma pētījumā.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu perorāli ciklofosfamīdu katru dienu (2 mg/kg dienā) 3 – 6 mēnešus, vai rituksimabu (375 mg/m²) reizi nedēļā četras nedēļas. Visi pacienti ciklofosfamīda grupā novērošanas periodā saņēma azatioprīna balstterapiju. Pacienti abās grupās saņēma 1000 mg pulsa intravenozu (i.v.) metilprednizolona (vai cita līdzvērtīgas devas glikokortikoīda) terapiju dienā 1 – 3 dienas, pēc tam prednizonu perorāli (1 mg/kg dienā, nepārsniedzot 80 mg dienā). Prednizona devas samazināšana tika pabeigta 6 mēnešu laikā pēc pētāmo zāļu lietošanas sākšanas.

Primārais mērķa rādītājs bija pilnīgas remisijas sasniegšana pēc sešiem mēnešiem, kas definēta kā Birmingemas Vaskulīta Aktivitātes skalas punktu skaits Vēgenera granulomatozei (BVAS/WG) 0 un glikokortikoīdu terapijas neizmantošana. Iepriekš noteiktā ārstēšanas atšķirības līdzvērtīguma robeža bija 20 %. Pētījums pierādīja, ka rituksimabs ir līdzvērtīga ciklofosfamīdam attiecībā uz pilnīgu remisiju pēc sešiem mēnešiem (19. tabula).

Efektivitāti konstatēja gan pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu slimību, gan pacientiem ar recidivējošu slimību (20. tabula).

19. tabula. To pieaugušo pacientu īpatsvars, kuri sasniedza pilnīgu remisiju pēc sešiem mēnešiem (ārstēšanai paredzētā populācija *)

	Rituksimabs (n = 99)	Ciklofosfamīds (n = 98)	Ārstēšanas atšķirība (Rituksimabs- Ciklofosfamīds)
Rādītājs	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b TI (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– TI = ticamības intervāls – * Sliktākā gadījuma aprēķins ^a Līdzvērtīgums tika pierādīts, jo zemākā robeža (- 3,2 %) bija augstāka nekā iepriekš noteiktā līdzvērtīguma robeža (- 20 %). ^b 95,1 % ticamības intervāls ietver papildu 0,001 alfa, lai ņemtu vērā starposma efektivitātes analīzi.			

20. tabula. Pilnīga remisija pēc sešiem mēnešiem atkarībā no slimības stāvokļa

	Rituksimabs	Ciklofosfamīds	Atšķirība (TI 95 %)
Visi pacienti	n=99	n=98	
Pirmreizēji diagnosticētie	n=48	n=48	
Recidīvs	n=51	n=50	
Pilnīga remisija			
Visi pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2; 24,3)
Pirmreizēji diagnosticētie	60,4 %	64,6 %	- 4,2 % (- 23,6; 15,3)
Recidīvs	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Uz pacientiem, par kuriem nebija datu, tika attiecināti sliktākie rezultāti.

Pilnīga remisija pēc 12 un 18 mēnešiem

Rituksimaba grupā 48 % pacientu sasniedza pilnīgu remisiju pēc 12 mēnešiem un 39 % pacientu sasniedza pilnīgu remisiju pēc 18 mēnešiem. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar ciklofosfamīdu (un pēc tam ar azatioprīnu, lai saglabātu pilnīgu remisiju) 39 % pacientu sasniedza pilnīgu remisiju pēc 12 mēnešiem un 33 % pacientu sasniedza pilnīgu remisiju pēc 18 mēnešiem. No 12. līdz 18. mēnesim rituksimaba grupā konstatēja astoņus recidīvus, salīdzinot ar četriem ciklofosfamīda grupā.

Laboratoriskās analīzes

Klīniskajā pētījumā par remisijas indukciju kopumā 23/99 (23 %) ar rituksimabu ārstēto pacientu 18. mēnesī bija pozitīva ADA atrade. Nevienam no 99 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem nebija pozitīva ADA atrade skrīninga laikā. Klīniskajā pētījumā par remisijas indukciju pozitīvai ADA atradei nebija šķietamas tendences vai negatīvas ietekmes uz drošumu vai efektivitāti.

Balstterapija pieaugušajiem

Prospektīvā, daudzcentru, kontrolētā, nemaskētā pētījumā 117 pacienti (88 ar GPA, 24 ar MPA un 5 ar tikai nierēs lokalizētu, ar ANCA saistītu vaskulītu) slimības remisijas fāzē tika randomizēti grupās azatioprīna (59 pacienti) vai rituksimaba (58 pacienti) lietošanai. Pētījumā iekļautie pacienti bija vecumā no 21 līdz 75 gadiem, un viņiem bija pirmreizēji diagnosticēta vai recidivējoša slimība pilnīgas remisijas fāzē pēc kombinētās terapijas ar glikokortikoīdiem un pulsveida ciklofosfamīda devām. Vairumam pacientu diagnozes noteikšanas brīdī vai slimības gaitā bija pozitīva ANCA atrade; histoloģiski apstiprināts nekrotizējošs mazo asinsvadu vaskulīts ar GPA vai MPA klīnisko fenotipu vai tikai nierēs lokalizēts ar ANCA saistīts vaskulīts, vai abas diagnozes.

Remisijas indukcijas terapija ietvēra intravenozu prednizonu, kas tika ievadīts atbilstoši pētnieka ieskatam un pirms kura dažiem pacientiem tika ievadītas metilprednizolona pulsa devas, un ciklofosfamīda pulsa devas, līdz tika panākta slimības remisija pēc 4-6 mēnešiem. Šajā brīdī un ne vēlāk par 1 mēnesi pēc pēdējās ciklofosfamīda pulsa devas, pacienti tika randomizēti grupās, lai lietotu vai nu rituksimabu (divas 500 mg i.v. infūzijas ar divu nedēļu starplaiku (1. dienā un 15. dienā), kam sekoja i.v. 500 mg deva ik pēc 6 mēnešiem 18 mēnešus), vai azatioprīnu (iekšķīga deva 2 mg/kg dienā 12 mēnešus, tad 1,5 mg/kg dienā 6 mēnešus, un tad – 1 mg/kg dienā 4 mēnešus (terapija tika pārtraukta pēc šiem 22 mēnešiem)). Prednizona deva tika pakāpeniski samazināta, un terapija tika turpināta mazā devā (aptuveni 5 mg dienā) vismaz 18 mēnešus pēc randomizācijas. Prednizona devas pakāpeniskā samazināšana un lēmums pārtraukt prednizona lietošanu pēc 18. mēneša tika atstāts pētnieka ziņā.

Visi pacienti tika novēroti līdz 28. mēnesim (10 vai 6 mēneši pēc pēdējās attiecīgi rituksimaba infūzijas vai azatioprīna devas). Visiem pacientiem, kuriem CD4+ T limfocītu skaits bija mazāks par 250/mm³, bija jāveic *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas profilakse.

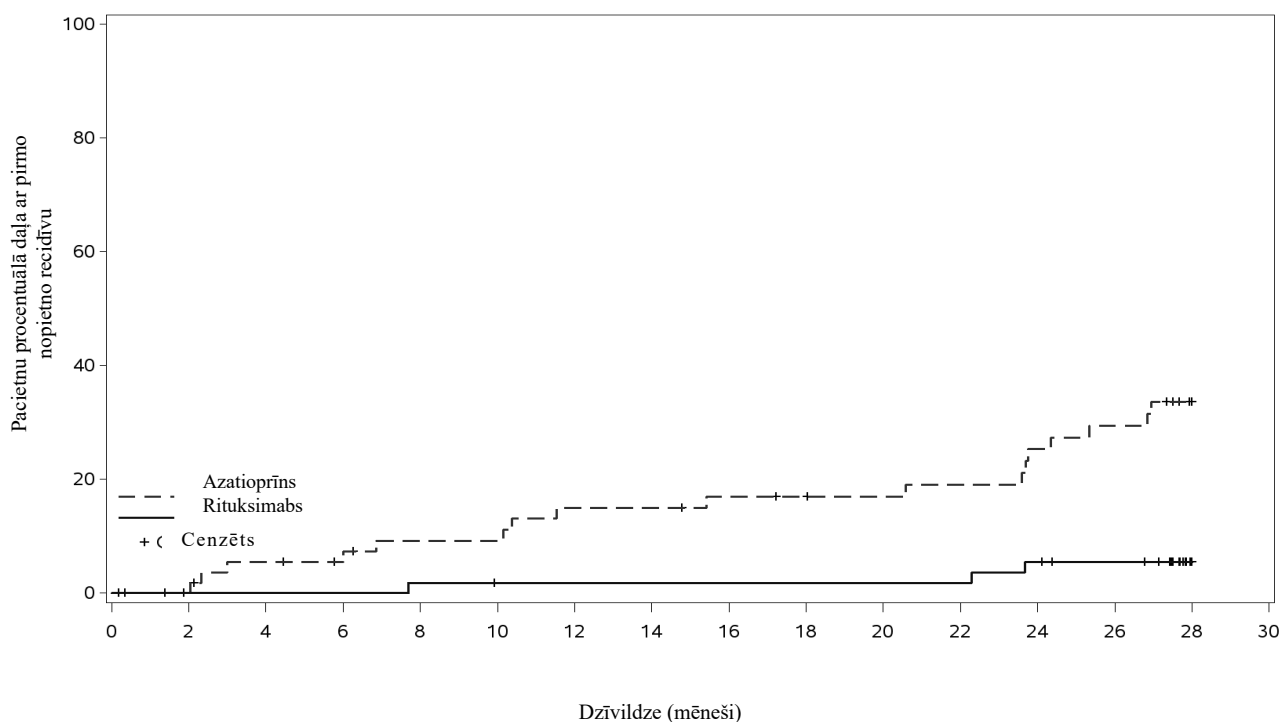
Primārā galamērķa mērījums bija nopietna recidīva rādītājs 28. mēnesī.

Rezultāti

28. mēnesī nopietns recidīvs (kas tika definēts kā vaskulīta aktivitātes klīnisko un/vai laboratorisko pazīmju atkārtota rašanās ([BVAS] > 0), kas varēja izraisīt orgānu mazspēju vai bojājumu vai būt bīstama dzīvībai) bija radies 3 pacientiem (5 %) rituksimaba grupā un 17 pacientiem (29 %) azatioprīna grupā ($p=0,0007$). Viegls recidīvs (nebija bīstams dzīvībai un nebija saistīts ar nopietnu orgānu bojājumu) bija radies septiņiem pacientiem rituksimaba grupā (12 %) un astoņiem pacientiem azatioprīna grupā (14 %).

Kumulatīvā sastopamības biežuma līknes liecināja, ka rituksimaba terapiju saņemošajiem pacientiem laiks līdz pirmajam nopietnajam recidīvam bija lielāks, sākot no 2. mēneša, un ka šī tendence saglabājās līdz 28. mēnesim (3. attēls).

3. attēls. Pirmā nopietnā recidīva kumulatīvā sastopamība laika gaitā



Pacientu skaits ar nopietnu recidīvu																
Azatioprīns	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Ritüksimabs	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Riskam pakļauto pacientu skaits																
Azatioprīns	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Ritüksimabs	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Piezīme: Ja 28. mēnesī pacientam nebija radies notikums, pacients tika cenzēts.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

Klīniskajā pētījumā par balstterapiju ADA radās pavisam 6/34 (18 %) pacientu rituksimaba terapijas grupā. Klīniskajā pētījumā par balstterapiju pozitīvai ADA atradei nebija šķietamas tendences vai negatīvas ietekmes uz drošumu vai efektivitāti.

Pediātriskā populācija

Granulomatoze ar poliangītu (GPA) un mikroskopisks poliangīts (MPA)

Pētījums WA25615 (PePRS) bija daudzcentru, nemaskēts, vienas grupas, nekontrolēts pētījums par 25 pediātriskiem pacientiem (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem) ar smagu, aktīvu GPA vai MPA. Pētījumā iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 14 gadi (diapazons: 6-17 gadi), un vairums pacientu (20/25 [80 %]) bija sieviešu dzimuma. Pētījuma sākumā 19 pacientiem (76 %) bija GPA, bet 6 pacientiem (24 %) bija MPA. Iesaistoties pētījumā, 18 pacientiem (72 %) bija pirmreizēji diagnosticēta slimība (13 pacienti ar GPA un 5 pacienti ar MPA), bet 7 pacientiem – recidivējoša slimība (6 pacienti ar GPA un 1 pacients ar MPA).

Pētījuma plānojumā bija sākotnēja 6 mēnešu ilga remisijas inducēšanas fāze ar vismaz 18 mēnešu ilgu novērošanas fāzi, kas kopumā varēja ilgt līdz 54 mēnešiem (4,5 gadiem). Pirms pirmās rituksimaba intravenozās infūzijas pacientiem bija jāsaņem intravenozi vismaz 3 metilprednizolona devas (30 mg/kg dienā, nepārsniedzot 1 g/dienā). Ja tas bija klīniski indicēts, pacientiem varēja intravenozi ievadīt metilprednizolona papildu dienas devas (līdz trīs devām). Remisijas inducēšanas shēmu veidoja četras vienu reizi nedēļā intravenozi ievadītas rituksimaba infūzijas 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma pētījuma 1., 8., 15. un 22. dienā kombinācijā ar prednizolonu iekšķīgi vai prednizonu 1 mg/kg dienā (maksimāli 60 mg/dienā), un līdz 6. mēnesim dienas deva tika pakāpeniski samazināta līdz 0,2 mg/kg (maksimāli 10 mg/dienā). Pēc remisijas inducēšanas fāzes *PVAS* remisijas uzturēšanai, slimības (arī progresējošas slimības vai uzliesmojuma) aktivitātes kontrolei vai pirmās remisijas sasniegšanai 6. mēnesī un turpmāk, pacienti pēc pētnieka ieskatiem varēja saņemt nākamās rituksimaba infūzijas.

Visi 25 pacienti saņēma visas četras vienu reizi nedēļā intravenozi ievadītās 6 mēnešu remisijas inducēšanas fāzes infūzijas. Kopā 24 no 25 pacientiem pabeidza vismaz 18 mēnešu ilgu novērošanas fāzi.

Šī pētījuma mērķis bija noteikt rituksimaba drošumu, FK rādītājus un efektivitāti pediātriskiem pacientiem ar GPA vai MPA (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem). Pētījuma efektivitātes mērķa kritēriji bija izzinoši un tika noteikti galvenokārt ar Pediātriskā vaskulīta aktivitātes skalu (*Pediatric Vasculitis Activity Score – PVAS*) (21. tabula).

Glikokortikoīda kumulatīvā (intravenozā un perorālā) deva līdz 6. mēnesim

Pētījumā WA25615 protokolā definētās perorālā steroīda devas pakāpeniskas samazināšanas laikā divdesmit četriem no 25 pacientiem (96 %) perorālā glikokortikoīda deva līdz 6. mēnesim tika pakāpeniski samazināta līdz 0,2 mg/kg dienā (vai 10 mg dienā vai mazākai devai, izvēloties mazāko vērtību).

Perorālā glikokortikoīda kopējās lietošanas mediānas samazinājums tika novērots laikā no 1. nedēļas (mediāna = 45 mg prednizona ekvivalenta deva [IQR: 35 – 60]) līdz 6. mēnesim (mediāna = 7,5 mg [IQR: 4-10]), un tas turpmāk saglabājās arī līdz 12. mēnesim (mediāna = 5 mg [IQR: 2-10]) un 18. mēnesim (mediāna = 5 mg [IQR: 1-5]).

Terapija novērošanas periodā

Kopējā pētījuma periodā pacienti saņēma no 4 līdz 28 rituksimaba infūzijām (līdz 4,5 gadiem [53,8 mēnešiem] ilgi). Pacienti saņēma līdz 375 mg/m² x 4 rituksimaba, aptuveni ik pēc 6 mēnešiem pēc pētnieka ieskatiem. Pavisam 17 no 25 pacientiem (68 %) 6. mēnesī vai pēc tā, līdz pētījuma vispārējai slēgšanai, saņēma papildu rituksimaba terapiju, 14 no šiem 17 pacientiem papildu rituksimaba terapiju saņēma laikā no 6. līdz 18. mēnesim.

21. tabula. Pētījums WA25615 (PePRS) – PVAS remisija līdz 1., 2., 4., 6., 12. un 18. mēnesim

Pētījuma vizīte	Pacientu skaits ar atbildes reakciju atbilstoši PVAS remisijas kritērijiem* (atbildes reakcijas rādītājs [%]) n=25	95% TI ^a
1. mēnesis	0	0,0 %; 13,7%
2. mēnesis	1 (4,0 %)	0,1 %; 20,4 %
4. mēnesis	5 (20,0 %)	6,8 %; 40,7 %
6. mēnesis	13 (52,0 %)	31,3 %; 72,2 %
12. mēnesis	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %
18. mēnesis	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %

* PVAS remisija tika definēta kā 0 punktu PVAS skalā un glikokortikoīda dienas deva, kas pakāpeniski samazināta līdz 0,2 mg/kg (vai 10 mg dienā – izvēloties mazāko vērtību), vērtēšanas brīdī.

^aEfektivitātes rezultāti ir pētnieciski, un šo mērķa kritēriju novērtēšanai netika veikti formāli statistikas testi. Rituksimaba terapija (375 mg/m² x 4 infūzijas) līdz 6. mēnesim visiem pacientiem bija vienāda. Terapija novērošanas periodā pēc 6. mēneša tika veikta pēc pētnieka ieskatiem.

Laboratoriskie izmeklējumi

Visā pētījuma laikā ADA radās pavisam 4/25 pacientiem (16 %). Ierobežoti dati liecina, ka pacientiem ar pozitīvu ADA atradi netika novērota nosliece uz blakusparādībām.

Pediatriskos klīniskajos pētījumos par GPA un MPA ADA nebija šķietamas tendences vai negatīvas ietekmes uz drošumu vai efektivitāti.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par rituksimaba lietošanu pediatriem pacientiem ar smagu, aktīvu GPA vai MPA vecumā līdz 2 gadiem. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pemphigus vulgaris ārstēšanas klīniskā pieredze

PV 1. pētījums (pētījums ML22196)

Rituksimaba efektivitāte un drošums kombinācijā ar īslaicīgu, mazu devu glikokortikoīdu (prednizona) terapijas kursu šajā randomizētā, nemaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā tika vērtēta pirmreizēji diagnosticētiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu pemfigu (74 pacienti ar *pemphigus vulgaris* [PV] un 16 pacienti ar *pemphigus foliaceus* [PF]). Pacienti bija vecumā no 19 līdz 79 gadiem un iepriekš nebija saņēmuši terapiju pemfiga ārstēšanai. Atbilstoši Hārmana (*Harman*) kritērijiem PV pacientu populācijā vidēji smaga slimība bija 5 (13 %) pacientiem rituksimaba grupā un 3 (8 %) pacientiem parastās devas prednizona grupā, bet smaga slimība bija 33 (87 %) pacientiem rituksimaba grupā un 33 (92 %) pacientiem parastās devas prednizona grupā.

Pacienti tika stratificēti pēc slimības smaguma pakāpes pētījuma sākumā (vidēji smaga vai smaga) un attiecībā 1:1 randomizēti grupās rituksimaba un prednizona lietošanai mazā devā vai prednizona lietošanai parastā devā. Pacienti, kuri randomizēti rituksimaba grupā, pirmo rituksimaba 1000 mg intravenozo infūziju saņēma pētījuma 1. dienā kombinācijā ar perorāli lietotu prednizonu 0,5 mg/kg dienā, vidēji smagas slimības gadījumā, pakāpeniski samazinot devu 3 mēnešu laikā vai perorāli lietotu prednizonu 1 mg/kg dienā, smagas slimības gadījumā, pakāpeniski samazinot devu 6 mēnešu laikā, un otrā rituksimaba 1000 mg intravenozā infūzija tika veikta pētījuma 15. dienā. Rituksimaba 500 mg balstdevas infūzijas tika veiktas pētījuma 12. un 18. mēnesī. Pacienti, kuri randomizēti prednizona parastās devas grupā, sākotnēji saņēma perorāli lietotu prednizonu 1 mg/kg dienā vidēji smagas slimības gadījumā, devu pakāpeniski samazinot 12 mēnešu laikā vai perorāli lietotu prednizonu 1,5 mg/kg dienā, smagas slimības gadījumā, devu pakāpeniski samazinot 18 mēnešu laikā.

Rituksimaba grupas pacienti slimības recidīva gadījumā varēja saņemt rituksimaba 1000 mg papildu infūziju kombinācijā ar prednizona lietošanas atsākšanu vai devas palielināšanu. Balstterapijas un recidīva devas infūzijas drīkstēja ievadīt ne ātrāk par 16 nedēļām pēc iepriekšējās infūzijas.

Pētījuma primārais mērķis bija pilnīga remisija (pilnīga epitēliālizācija un jaunu un/vai stabilu bojājumu neesamība) 24. mēnesī, nelietojot prednizona terapiju vismaz 2 mēnešus ($CR_{off} \geq 2$ mēneši).

PV 1. pētījuma rezultāti

Pētījums pierādīja, ka rituksimaba un mazas devas prednizona kombinācijas grupā 24. mēnesī bija statistiski nozīmīgi labāks $CR_{off} \geq 2$ mēnešu rādītājs nekā parastās devas prednizona grupā (skatīt 22. tabulu).

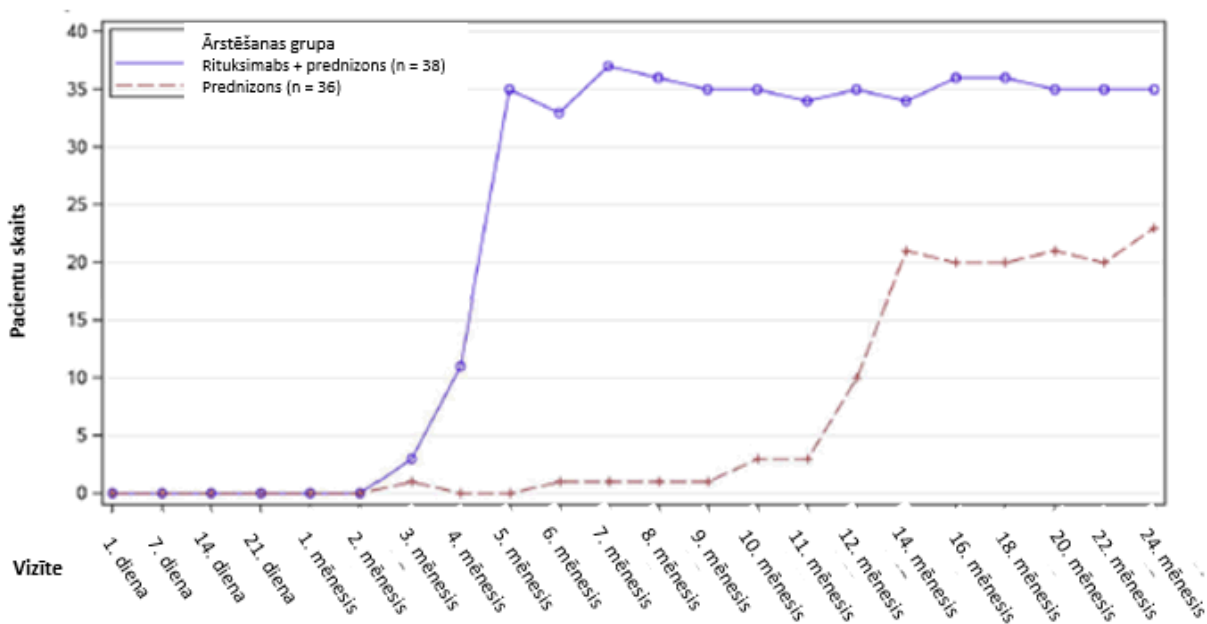
22. tabula. To PV pacientu procentuālais skaits, kuriem 24. mēnesī bija panākta pilnīga remisija, vismaz divus mēnešus nelietojot kortikosteroīdu terapiju (ārstēšanā paredzētā populācijā – PV)

	Rituksimabs + prednizons N=38	Prednizons N=36	p vērtība ^a	95 % TI ^b
Reaģējušo pacientu skaits (atbildes reakcijas rādītājs [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)

^a p vērtība iegūta Fišera eksakto vērtību testā ar p vidusintervāla korekciju.
^b 95 % ticamības intervāls ir koriģēts Nūkombas (Newcombe) intervāls.

Pacientu skaits, kuri lietoja rituksimabu kopā ar mazas devas prednizonu un vai nu pārtrauca prednizona terapiju, vai saņēma minimālas devas terapiju (prednizona deva 10 mg vai mazāk dienā), salīdzinot ar parastās devas prednizonu pacientiem 24 mēneša terapijas periodā, pierāda rituksimaba ietekmi uz steroīdu lietošanas samazināšanu (4. attēls).

4. attēls. Pacientu skaits, kuri pārtrauca vai saņēma minimālu kortikosteroīdu (≤ 10 mg/dienā) terapiju laika gaitā



Post hoc retrospektīva laboratoriskā analīze

Pēc 18 mēnešiem kopumā 19/34 (56 %) ar rituksimabu ārstēto PV pacientu bija pozitīva ADA atrade. ADA rašanās PV pacientiem, kuri tiek ārstēti ar rituksimabu, klīniskā nozīme nav zināma.

PV 2. pētījums (pētījums WA29330)

Randomizētā, dubultmaskētā, dubultslēptā, aktīvu salīdzinājuma zāļu daudzcentru pētījumā rituksimaba un mikofenolāta mofetila (MMF) efektivitāte un drošums tika salīdzināts pacientiem ar vidēji smagu un smagu PV, kuri pētījuma sākumā perorāli saņēma prednizonu 60-120 mg/dienā vai līdzvērtīgas zāles (1,0-1,5 mg/kg/dienā) un kuriem līdz pētījuma 1. dienai deva tika samazināta līdz 60 mg vai 80 mg/dienā. Pacientiem PV diagnoze bija apstiprināta iepriekšējo 24 mēnešu laikā un bija pierādījumi par vidēji smagu vai smagu slimību (kas definēta kā kopējais vērtējums *pemphigus* slimības skartā laukuma indekss, *Pemphigus Disease Area Index, PDAI*, aktivitātes skalā ≥ 15).

135 pacienti tika randomizēti ārstēšanai vai nu ar rituksimabu 1000 mg 1. dienā, 15. dienā, 24. nedēļā un 26. nedēļā, vai arī ar perorālu MMF 2 g dienā 52 nedēļas kombinācijā ar 60 mg vai 80 mg perorāla prednizona, lai līdz 24. nedēļai prednizona devu samazinātu līdz 0 mg dienā.

Primārais efektivitātes mērķis šajā pētījumā bija noteikt rituksimaba efektivitāti 52. nedēļā salīdzinājumā ar MMF, vērtējot šo zāļu spēju 52 nedēļas ilgā terapijā panākt ilgstošu pilnīgu remisiju, kas definēta kā sadzījuši ādas bojājumi un jaunu aktīvu ādas bojājumu neesamība (t.i., vērtējums *PDAI* aktivitātes skalā 0) brīdī, kad kortikosteroīdu deva ir 0 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un saglabāt šādu atbildes reakciju vismaz 16 secīgas nedēļas.

PV 2. pētījuma rezultāti

Šajā pētījumā tika pierādīts rituksimaba pārkums pār MMF kombinācijā ar perorāla kortikosteroīda devas samazināšanas kursu, panākot pacientiem ar PV 52. nedēļā ≥ 16 nedēļas ilgu PR bez kortikosteroīda lietošanas (23. tabula). Vairumam pacientu mITT populācijā diagnoze bija pirmreizēja (74 %), bet 26 % pacientu bija hroniska slimība (saslimšanas ilgums ≥ 6 mēneši un iepriekš saņemta terapija PV ārstēšanai).

23. tabula. PV pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 52. nedēļā bija panākta vismaz 16 nedēļas ilga stabila pilnīga remisija bez kortikosteroīda lietošanas (modificēta ārstēt paredzēto pacientu populācija)

	Rituksimabs (N=62)	MMF (N=63)	Starpība (95 % TI)	p vērtība
Pacientu ar atbildes reakciju skaits (atbildes reakcijas rādītājs [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	<0,0001
Pirmreizēji diagnosticēti pacienti	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacienti ar hronisku slimību	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF – mikofenolāta mofetils; TI – ticamības intervāls.
Pirmreizēji diagnosticēti pacienti = saslimšanas ilgums < 6 mēneši vai iepriekš nav saņemta terapija PV ārstēšanai.
Pacienti ar hronisku slimību = saslimšanas ilgums ≥ 6 mēneši un iepriekš saņemta terapija PV ārstēšanai.
p vērtības noteikšanai izmantots *Cochran-Mantel-Haenszel* tests.

Visu sekundāro rādītāju (tai skaitā perorālā kortikosteroīda kumulatīvās devas, slimības paasinājumu kopējā skaita, ar veselību saistīto dzīves kvalitātes izmaiņu, kas noteiktas ar Dermatoloģisko dzīves kvalitātes indeksu) analīze apliecināja rituksimaba statistiski ticamus rezultātus, salīdzinot ar MMF. Testējot sekundāros mērķa kritērijus, tika kontrolēta multiplicitāte.

Glikokortikoīda iedarbība

Perorāli lietotā kortikosteroīda kumulatīvā deva bija nozīmīgi mazāka pacientiem, kurus ārstēja ar rituksimabu. Prednizona kumulatīvās devas mediāna (minimums; maksimums) 52. nedēļā bija 2775 mg (450; 22180) rituksimaba grupā un 4005 mg (900; 19 920) MMF grupā ($p=0,0005$).

Slimības paasinājumi

Slimības paasinājumu kopējais skaits bija nozīmīgi mazāks pacientiem kurus ārstēja ar rituksimabu, salīdzinot ar MMF (attiecīgi 6 un 44, $p<0,0001$), un rituksimaba grupā bija mazāk tādu pacientu, kuriem bija vismaz viens slimības paasinājums (attiecīgi 8,1 % un 41,3 %).

Laboratoriskie izmeklējumi

Līdz 52. nedēļai pozitīva atrade ADA testā bija pavisam 20/63 (31,7 %) ar rituksimabu ārstēto PV pacientu (19 gadījumos terapijas ierosināta un 1 gadījumā – terapijas pastiprināta antivielu veidošanās). PV 2. pētījumā nosakāmam ADA līmenim šķietami nebija negatīvas ietekmes uz drošumu vai efektivitāti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nehodžkina limfoma pieaugušajiem

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 298 pacientiem ar NHL, kas saņēma vienu vai vairākas rituksimaba infūzijas monoterapijā vai kombinācijā ar CHOP terapiju (lietotas 100 – 500 mg/m² rituksimaba devas), populācijai tipisks nespecifiska klīrensa (CL₁), specifiskā klīrensa (CL₂), ko, iespējams, ietekmē B šūnas vai audzēja slogs, un centrālās daļas izkļiendes tilpuma (V₁) rādītāji bija attiecīgi 0,14 l/dienā, 0,59 l/dienā un 2,7 l. Noteiktais vidējais rituksimaba terminālais eliminācijas pusperiods bija 22 dienas (6,1 - 52 dienu robežās). Sākotnējais CD19 pozitīvu šūnu skaits un izmērāmais audzēja bojājuma lielums sekmēja zināmas rituksimaba CL₂ atšķirības datus par 161 pacientu, kas lietoja 375 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 4 nedēļas. Pacientiem ar lielāku CD19 pozitīvu šūnu skaitu vai audzēja bojājumiem bija lielāks CL₂. Tomēr saglabājās liela individuālas atšķirības ietekme uz CL₂ pēc CD19 pozitīvu šūnu skaita un audzēja bojājuma lieluma korekcijas. V₁ atšķirību noteica ķermeņa virsmas laukums (KVL) un CHOP terapija. Šo V₁ (27,1 % un 19,0 %) atšķirību sekmēja KVL robežas (1,53 – 2,32 m²) un vienlaicīga CHOP terapija, respektīvi, tā bija relatīvi maza. Vecums, dzimums, rase un PVO veiktspējas statuss neietekmēja rituksimaba farmakokinētiku. Šīs analīzes liecina, ka rituksimaba devas pielāgošana jebkādam pārbaudītam saistītam kritērijam neietekmē rezultātu, nozīmīgi samazinot tā farmakokinētikas atšķirības.

Rituksimaba 375 mg/m² deva intravenozas infūzijas veidā 4 reizes ar nedēļas starplaiku 203 pacientiem ar NHL, kas nebija saņēmuši rituksimabu, radīja vidējo C_{max} pēc ceturtais infūzijas 486 μg/ml (77,5 – 996,6 μg/ml robežās). Rituksimabs bija nosakāms pacientu serumā 3 – 6 mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas.

Lietojot 375 mg/m² rituksimaba intravenozas infūzijas veidā ar nedēļu ilgu starplaiku 8 reizes 37 pacientiem ar NHL, vidējā C_{max} palielinājās pēc katras secīgas infūzijas, sākot no vidēji 243 μg/ml (16 – 582 μg/ml robežās) pēc pirmās infūzijas līdz 550 μg/ml (171 – 1177 μg/ml robežās) pēc astotās infūzijas.

Rituksimaba farmakokinētiskās īpašības, lietojot 6 infūzijas pa 375 mg/m² kombinācijā ar 6 CHOP ķīmijterapijas cikliem, bija līdzīgas rituksimaba monoterapijā novērotām.

DLBŠL/BL/BAL/BLL pediatriem pacientiem

Klīniskajā pētījumā par pediatriko DLBŠL/BL/BAL/BLL farmakokinētika (FK) tika pētīta apakškopā, ko veidoja 35 pacienti vecumā no 3 gadiem. Abās vecuma grupās (≥ 3 līdz < 12 gadiem un ≥ 12 līdz < 18 gadiem) FK bija līdzīga. Pēc divām rituksimaba intravenozām infūzijām 375 mg/m² katrā no abiem indukcijas terapijas cikliem (1. un 2. cikls), kam sekoja pa vienai rituksimaba intravenozai infūzijai 375 mg/m² katrā no konsolidācijas terapijas cikliem (3. un 4. cikls) augstākā

maksimālā koncentrācija tika novērota pēc ceturtās infūzijas (2. cikla), kad ģeometriskā vidējā vērtība bija 347 µg/ml, kam turpmāk sekoja zemākas ģeometriskās vidējās maksimālās koncentrācijas (4. ciklā: 247 µg/ml). Šīs dozēšanas shēmas gadījumā saglabājās līmenis pirms nākamās devas lietošanas (ģeometriskās vidējās vērtības: 41,8 µg/ml (pirms 2. cikla devas; pēc 1 cikla), 67,7 µg/ml (pirms 3. cikla devas, pēc 2 cikliem) un 58,5 µg/ml (pirms 4. cikla devas, pēc 3 cikliem)). Puseliminācijas perioda mediāna pediatriem pacientiem vecumā no 3 gadiem bija 26 dienas.

Rituksimaba FK īpašības pediatriem pacientiem ar DLBŠL/BL/BAL/BLL un pieaugušiem pacientiem ar NHL bija līdzīgas.

FK dati pacientiem vecuma grupā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 3 gadiem nav pieejami, toties prognozējot populācijas FK šajā vecuma grupā ļauj secināt, ka sistēmiskā iedarbība (AUC, C_{pirms}) ir līdzīga ≥ 3 gadu vecuma grupai (24. tabula). Mazāks sākotnējais audzēja lielums ir saistīts ar lielāku iedarbību, mazāku klirensa laika dēļ, tomēr, sistēmiskās iedarbības rādītāji dažādu audzēju lielumiem bija efektīvas iedarbības robežās un bija pieņemams drošuma profils.

24. tabula. Prognozētie FK rādītāji pediatriem pacientiem ar DLBŠL/BL/BAL/BLL lietojot rituksimaba dozēšanas shēmu

Vecuma grupa	≥ 6 mēneši līdz < 3 gadi	≥ 3 to < 12 gadi	≥ 12 līdz < 18 gadi
C_{pirms} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 cikli} (µg*dienā/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Rezultāti atspoguļoti, kā mediāna rādītāji (min – maks); C_{pirms} noteikts pirms 4. cikla devas.

Hroniska limfoleikoze

Pirmajā ciklā intravenozās infūzijas veidā tika ievadīti 375 mg/m² rituksimaba, devu palielinot līdz 500 mg/m² katrā nākamā ciklā, kopā 5 devas kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu pacientiem ar HLL. Vidējā C_{max} (N=15) bija 408 µg/ml (97 – 764 µg/ml robežās) pēc piektās 500 mg/m² infūzijas, un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 32 dienas (14 – 62 dienu robežās).

Reimatoīdais artrīts

Pēc divām intravenozām 1000 mg rituksimaba infūzijām ar divu nedēļu starplaiku vidējais terminālais pusperiods bija 20,8 dienas (robežās no 8,58 līdz 35,9 dienām), vidējais sistēmiskais klirens bija 0,23 l/dienā (robežās no 0,091 līdz 0,67 l dienā) un vidējais līdzsvara stāvokļa izkļedes tilpums bija 4,6 l (robežās no 1,7 līdz 7,51 l). Grupu farmakokinētiskās analīzes par vienādiem datiem deva līdzīgas vidējās vērtības sistēmiskam klirensam un pusperiodam - attiecīgi 0,26 l dienā un 20,4 dienas. Grupu farmakokinētiskās analīzēs atklāja, ka \dot{Q}_{VL} un dzimums bija nozīmīgākie saistītie kritēriji, lai izskaidrotu farmakokinētisko rādītāju atšķirības starp indivīdiem. Pēc pielāgošanas atbilstoši \dot{Q}_{VL} vīriešiem bija lielāks izkļedes tilpums un ātrāks klirens nekā sievietēm. No dzimuma atkarīgas farmakokinētikas atšķirības nav uzskatāmas par klīniski būtiskām, un devas pielāgošana nav vajadzīga. Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar aknu vai nieru bojājumu.

Četrus pētījumus laikā rituksimaba farmakokinētika ir vērtēta pēc divu 500 mg un 1000 mg lielu intravenozu devu ievadīšanas 1. un 15. dienā. Visu šo pētījumu laikā rituksimaba farmakokinētika ierobežotajā pētīto devu intervālā bija proporcionāla devas lielumam. Pēc pirmās 2 x 500 mg lielās devas infūzijas vidējā rituksimaba C_{max} serumā bija robežās no 157 līdz 171 µg/ml, bet 2 x 1000 mg lielās devas gadījumā tā bija robežās no 298 līdz 341 µg/ml. Pēc otrās infūzijas vidējā C_{max} bija robežās no 183 līdz 198 µg/ml (ievadot 2 x 500 mg) vai no 355 līdz 404 µg/ml (ievadot 2 x 1000 mg). Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija robežās no 15 līdz 16 dienām (2 x 500 mg grupā) un no 17 līdz 21 dienai (2 x 1000 mg grupā). Salīdzinot ar pirmo abu devu infūziju, pēc otrās infūzijas vidējā C_{max} bija par 16 - 19 % augstāka.

Rituksimaba farmakokinētika tika vērtēta pēc divām i.v. ievadītām 500 mg un 1000 mg lielām devām pēc atkārtotas ārstēšanas otrā kursa laikā. Pēc pirmās 2 x 500 mg lielas devas infūzijas vidējā rituksimaba C_{max} serumā bija 170 - 175 $\mu\text{g/ml}$, bet 2 x 1000 mg lielas devas gadījumā tā bija no 317 līdz 370 $\mu\text{g/ml}$. Pēc otrās infūzijas C_{max} bija 207 $\mu\text{g/ml}$ (ievadot 2 x 500 mg lielu devu) un robežās no 377 līdz 386 $\mu\text{g/ml}$ (ievadot 2 x 1000 mg lielu devu). Pēc otrā kursa otrās infūzijas vidējais terminālais pusperiods bija 19 dienas (ievadot 2 x 500 mg lielu devu) un robežās no 21 līdz 22 dienām (ievadot 2 x 1000 mg lielu devu). Abu ārstēšanas ciklu laikā rituksimaba FK rādītāji bija līdzīgi.

Farmakokinētiskie (FK) rādītāji, salīdzinot ar ANF grupās ar neatbilstošu atbildes reakciju pēc tādas pašas devu shēmas (2 x 1000 mg i.v. ar 2 nedēļu starplaiku) bija līdzīgi vidējai maksimālai koncentrācijai serumā – 369 $\mu\text{g/ml}$ un vidējam terminālam pusperiodam – 19,2 dienas.

Granulomatoze ar poliangītu (GPA) un mikroskopiskais poliangīts (MPA)

Pieaugušo populācija

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes datus 97 pacientiem ar granulomatozi ar poliangītu un mikroskopisko poliangītu, kuri saņēma 375 mg/m^2 rituksimabu reizi nedēļā (kopā četras devas), aprēķinātā terminālā eliminācijas pusperioda mediāna bija 23 dienas (9 – 49 dienu robežās). Rituksimaba vidējais klīrenss un izkļiedes tilpums bija attiecīgi 0,313 l/dienā (0,116 – 0,726 l/dienā robežās) un 4,50 l (2,25 – 7,39 l robežās). Maksimālā koncentrācija pirmo 180 dienu laikā (C_{max}), minimālā koncentrācija 180. dienā (C_{180}) un kumulatīvais laukums zem līknes 180 dienu laikā (AUC180) bija attiecīgi (mediāna [diapazons]) 372,6 (252,3-533,5) $\mu\text{g/ml}$, 2,1 (0-29,3) $\mu\text{g/ml}$ un 10 302 (3653-21 874) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dienas}$. Rituksimaba FK rādītāji pieaugušiem pacientiem ar GPA vai MPA šķiet līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Pediatrikā populācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 25 bērniem (6-17 g.v.) ar GPA un MPA, kuri saņēma 375 mg/m^2 rituksimaba reizi nedēļā (kopā četras devas), aprēķinātā terminālā eliminācijas pusperioda mediāna bija 22 dienas (11 – 42 dienu robežās). Rituksimaba vidējais klīrenss un izkļiedes tilpums bija attiecīgi 0,221 l/dienā (0,0996 - 0,381 l/dienā robežās) un 2,27 l (1,43 - 3,17 l robežās). Maksimālā koncentrācija pirmo 180 dienu laikā (C_{max}), minimālā koncentrācija 180. dienā (C_{180}) un kumulatīvais laukums zem līknes 180 dienu laikā (AUC180) bija attiecīgi (mediāna [diapazons]) 382,8 (270,6-513,6) $\mu\text{g/ml}$, 0,9 (0-17,7) $\mu\text{g/ml}$ un 9787 (4838-20 446) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dienas}$. Rituksimaba FK rādītāji pediatrikiem pacientiem ar GPA vai MPA bija līdzīgi kā pieaugušajiem ar GPA vai MPA, ņemot vērā K_{VL} ietekmi uz klīrensu un izkļiedes tilpumu.

Pemphigus vulgaris

FK rādītāji pieaugušiem pacientiem ar PV, kuri saņēma 1000 mg rituksimabu 1., 15., 168. un 182. dienā, ir apkopoti 25. tabulā.

25. tabula. Populācijas FK pieaugušiem PV pacientiem PV 2. pētījumā

Rādītājs	Infūzijas cikls	
	1. cikls – 1000 mg 1. dienā un 15. dienā N=67	2. cikls – 1000 mg 168. dienā un 182. dienā N=67
Terminālais eliminācijas pusperiods (dienas) Mediāna (Diapazons)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Klīrenss (l/dienā) Vidējais (Diapazons)	391 (159-1510)	247 (128-454)

Rādītājs	Infūzijas cikls	
Centrālais izkliedes tilpums (l) Vidējais (Diapazons)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Pēc pirmajām divām rituksimaba ievadīšanas reizēm (1. un 15. dienā, kas atbilst 1. ciklam) tā FK rādītāji pacientiem ar PV bija līdzīgi rādītājiem, kādi novēroti pacientiem ar GPA/MPA un pacientiem ar RA. Pēc pēdējām divām ievadīšanas reizēm (168. un 182. dienā, kas atbilst 2. ciklam) rituksimaba klīrenss samazinājās, bet centrālais izkliedes tilpums nemainījās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Rituksimabs ir izteikti specifisks CD20 antigēnam uz B šūnām. Toksicitātes pētījumi ar *Macaca* sugas pērtiņiem neliecina par citu iedarbību kā gaidāmā farmakoloģiskā B šūnu skaita samazināšanās perifēriskās asinīs un limfātiskajos audos.

Attīstības toksicitātes pētījumos, kas tika veikti ar *Macaca* sugas pērtiņiem, lietoja līdz 100 mg/kg lielu devu (ārstēšana 20 - 50 grūtniecības dienās), un neatklāja rituksimaba toksisku ietekmi uz augli. Tomēr tika novērota no devas atkarīga farmakoloģiska B šūnu skaita samazināšanās augļa limfoīdajos orgānos, kas saglabājās pēc dzimšanas, un tai pievienojās IgG līmeņa samazināšanās jaundzimušiem dzīvniekiem. B šūnu skaits šiem dzīvniekiem normalizējās 6 mēnešus pēc dzimšanas un neietekmēja imunizācijas reakciju.

Mutagenitātes izpētei nav veikti standarta testi, jo šie testi nav attiecināmi uz aktīvās vielas molekulu. Rituksimaba kancerogēno īpašību noteikšanai nav veikti ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem. Specifiski pētījumi, lai noteiktu rituksimaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Vispārējās toksicitātes pētījumos ar *Macaca* pērtiņiem nenovēroja nevēlamu ietekmi uz tēviņu vai mātišu reproduktīvās sistēmas orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Dinātrija edetāts
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav novērota nesaderība starp Ruxience un polivinilhlorīda vai polietilēna maisiņiem vai infūzijas sistēmām.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

24 mēneši.

Sagatavotās zāles

- Pēc aseptiskas atšķaidīšanas nātrija hlorīda šķīdumā 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā sagatavotais Ruxience infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 35 dienas, uzglabājot 2 °C - 8 °C temperatūrā, un vēl papildus 24 stundas temperatūrā līdz 30 °C.

- Pēc aseptiskas atšķaidīšanas D-glikozes šķīdumā
5% D-glikozes šķīdumā sagatavotais Ruxience infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas, uzglabājot 2 °C - 8 °C temperatūrā, un vēl papildus 24 stundas temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāievada nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un normālos apstākļos glabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas apstākļus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ruxience 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīgs I klases stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni. Flakons satur 100 mg rituksimaba 10 mililitros. Iepakojumā 1 flakons.

Ruxience 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīgs I klases stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni. Flakons satur 500 mg rituksimaba 50 mililitros. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ruxience ir iesaiņots sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējas lietošanas flakonos.

Lai sagatavotu Ruxience, izmantojiet sterilu adatu un šļirci. Aseptiskos apstākļos atvelciet nepieciešamo Ruxience daudzumu un infūzijas maisiņā, kurā ir sterils, pirogēnus nesaturošs 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 5 % D-glikozes ūdens šķīdums, atšķaidiet līdz aprēķinātai rituksimaba koncentrācijai (1-4 mg/ml). Lai samaisītu šķīdumu, maisiņu lēnām apgāziet otrādi, lai izvairītos no putošanās. Jāuzmanās, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli lietojamās zāles nesatur nogulsnes, un vai nav mainījusies to krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Ruxience 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/20/1431/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 1. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(u) nosaukums un adrese

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Vācija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Neonkoloģiskās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Ruxience, saņem:

zāļu informāciju;
informatīvu materiālu ārstam;
informatīvu materiālu pacientam;
pacienta brīdinājuma karti.

Informācijā ārstiem par Ruxience jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- Ruxience infūzijas jāievada stingrā pieredzējuša ārsta uzraudzībā un telpā, kur nekavējoties pieejamas visas atdzīvināšanas iekārtas;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Ruxience jāveic izmeklējumi infekciju un imūnās sistēmas nomākuma diagnostikai, kā arī jāiegūst informācija par pašlaik lietojamām vai agrāk lietotām zālēm, kas ietekmē imūno sistēmu, un nesen veiktu vai plānotu vakcināciju;
- Ruxience lietošanas laikā un pēc tās pacientiem jākontrolē infekciju rašanās, īpaši PML;
- detalizēta informācija par PML risku, nepieciešamību savlaicīgi diagnosticēt PML un atbilstošiem PML diagnozes noteikšanas pasākumiem;
- nepieciešamība informēt pacientus par infekciju un PML risku, simptomiem, kam jāpievērš uzmanība, un norādījums jebkuru simptomu gadījumā nekavējoties sazināties ar savu ārstu;
- pacientam jāizsniedz brīdinājuma karte katras infūzijas laikā.

Pacientiem paredzētajā informācijā par Ruxience jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- detalizēta informācija par infekciju un PML risku;
- informācija par infekciju, īpaši PML simptomiem, un nepieciešamību jebkuru simptomu gadījumā nekavējoties sazināties ar ārstu;
- informācija par to, cik svarīgi šo informāciju nodot dzīvesbiedram vai aprūpētājam;
- informācija par pacienta brīdinājuma karti.

Ja Ruxience nozīmēts neonkoloģisku indikāciju gadījumā, pacienta brīdinājuma kartē jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- vienmēr nēsāt līdz šai karti un uzrādīt to visiem ārstējošajiem veselības aprūpes speciālistiem;
- brīdinājums par infekciju un PML risku, kā arī tās simptomiem;
- simptomu gadījumā pacientam jāsaazinās ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Onkoloģiskās indikācijas:

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Ruxience, saņem:

zāļu informāciju;
informatīvu materiālu ārstam.

Informācijai ārstam par Ruxience ir jāsaturs šādi galvenie elementi:

- informācija par to, ka zāles ir jāievada tikai intravenozi, lai izvairītos no ievadīšanas veida kļūdām.

Pirms izplatīšanas informatīvais materiāls ārstam, informatīvais materiāls pacientam un pacienta brīdinājuma karte ir jāapstiprina Latvijas Zāļu valsts aģentūrā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxience 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
rituximab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 10 mg/ml rituksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, dinātrija edetāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
100 mg / 10 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1431/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ruxience 100 mg sterils koncentrāts

rituximab

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg / 10 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruxience 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

rituximab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 10 mg / ml rituksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, dinātrijs edetāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

500 mg / 50 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1431/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ruxience 500 mg sterils koncentrāts

rituximab

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg / 50 ml

6. CITA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTES TEKSTS NEONKOLOĢISKĀM INDIKĀCIJĀM

<p><u>Ruxience brīdinājuma karte pacientiem ar neonekoloģiskām slimībām</u></p> <p>Kādēļ man šī karte ir izsniegta?</p> <p>Šīs zāles Jums var palielināt infekcijas rašanās iespēju. Šajā kartē sniegta šāda informācija:</p> <ul style="list-style-type: none">• kas Jums jāzina pirms Ruxience lietošanas;• kādas ir infekcijas izpausmes;• kā rīkoties, ja šķiet, ka Jums rodas infekcija. <p>Uz tās aizmugurējās virsmas ir norādīts arī Jūsu vārds un Jūsu ārsta vārds, un tālruna numurs.</p> <p>Kas man ar šo karti ir jādara?</p> <ul style="list-style-type: none">• Vienmēr nēsājiet šo karti sev līdzī, piemēram, makā vai rokassomiņā.• Parādiet šo karti visiem ārstiem, medmāsām vai zobārstiem, ko apmeklējat – ne tikai speciālistam, kurš Jums paraksta Ruxience. <p>Nēsājiet šo karti sev līdzī 2 gadus pēc pēdējās Ruxience devas ievadīšanas. Tas nepieciešams, jo blakusparādības var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas beigām.</p> <p>Kad es nedrīkstu lietot Ruxience?</p> <p>Nelietojiet Ruxience, ja Jums ir aktīva infekcija vai nopietni imūnās sistēmas darbības traucējumi.</p> <p>Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat vai iepriekš esat saņēmis zāles, kas var ietekmēt imūnās sistēmas darbību, tai skaitā ķīmijterapiju.</p> <p>Kādas ir infekcijas izpausmes?</p> <p>Raugieties, vai Jums nav radušās šādas iespējamās infekcijas izpausmes:</p> <ul style="list-style-type: none">• pastāvīgs drudzis vai klepus;• ķermeņa masas samazināšanās;• sāpes tad, ja nav savainojuma;• vispārējs savārgums vai vājums. <p>Ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.</p> <p>Jums ir viņiem jāpastāsta arī par Ruxience lietošanu.</p>	<p>Kas vēl man ir jāzina?</p> <p>Retos gadījumos Ruxience var izraisīt nopietnu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju jeb PML. Šī infekcija var būt letāla.</p> <ul style="list-style-type: none">• PML pazīmes ir:<ul style="list-style-type: none">- apjukums, atmiņas zudums vai domāšanas traucējumi;- līdzsvara zudums vai gaitas vai runas izmaiņas;- samazināts spēks vai vājums vienā ķermeņa pusē;- redzes miglošanās vai zudums. <p>Ja Jums rodas kāda no šīm izpausmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Jums ir viņiem jāpastāsta arī par Ruxience lietošanu.</p> <p>Kur es varu iegūt vairāk informācijas?</p> <p>Sīkāku informāciju skatīt Ruxience lietošanas instrukcijā.</p> <p>Terapijas sākuma datums un kontaktinformācija</p> <p>Pēdējās infūzijas datums: _____</p> <p>Pirmās infūzijas datums: _____</p> <p>Pacienta vārds: _____</p> <p>Ārsta vārds: _____</p> <p>Ārsta kontaktinformācija: _____</p> <p>Pārliecinieties, ka veselības aprūpes speciālista apmeklējuma laikā Jums līdzī ir visu lietoto zāļu saraksts.</p> <p>Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu, ja Jums ir radušies kādi jautājumi par šajā kartē sniegto informāciju.</p>
--	---

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ruxience 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ruxience 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

rituximab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ruxience un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ruxience lietošanas
3. Kā lietot Ruxience
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ruxience
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ruxience un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Ruxience

Ruxience satur aktīvo vielu "rituksimabu". Tas ir olbaltumvielu veids, ko sauc par "monoklonālo antivielu". Tas saistās pie viena veida balto asins šūnu, B limfocītu, virsmas. Kad rituksimabs saistās pie šo šūnu virsmas, tās iet bojā.

Kādam nolūkam Ruxience lieto

Ruxience var lietot vairāku stāvokļu ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem. Jūsu ārsts var parakstīt Ruxience, lai ārstētu:

a) Nehodžkina limfomu

Tā ir limfātisko audu (imūnās sistēmas daļas) slimība, kas skar noteikta veida baltās asins šūnas jeb leukocītus, ko sauc par B limfocītiem.

Pieaugušajiem Ruxience var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko sauc par "ķīmijterapiju".

Pieaugušajiem pacientiem, kuriem šī terapija ir efektīva, Ruxience var lietot balstterapijā 2 gadus pēc sākotnējās terapijas pabeigšanas.

Bērniem un pusaudžiem Ruxience lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju.

b) Hronisku limfoleikozi

Hroniska limfoleikoze (HLL) ir visbiežāk sastopamais leikozes veids pieaugušiem cilvēkiem. HLL ietekmē noteiktus limfocītus, B šūnas, kas rodas kaulu smadzenēs un attīstās limfmezglos. Pacientiem ar HLL ir pārāk daudz patoloģisku limfocītu, kas galvenokārt uzkrājas kaulu smadzenēs un asinīs. Šo patoloģisko B limfocītu proliferācija ir Jums iespējamo simptomu cēlonis. Ruxience kombinācijā ar ķīmijterapiju iznīcina šīs šūnas, kas pakāpeniski tiek izvadītas no organisma bioloģisku procesu rezultātā.

c) Reimatoīdo artrītu

Ruxience lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai. Reimatoīdais artrīts ir locītavu slimība. B limfocīti ir iesaistīti dažu simptomu, kas Jums ir, izraisīšanā. Ruxience lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai cilvēkiem, kuri jau ir izmēģinājuši dažas citas zāles, kas vai nu pārstāja darboties, nedarbojās

pietiekami stipri vai izraisīja blakusparādības. Ruxience parasti lieto kopā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu.

Ruxience palēnina reimatoīdā artrīta izraisītu locītavu bojājumu progresēšanu, kā arī uzlabo Jūsu spēju veikt parastos ikdienas darbus.

Vislabāko atbildes reakciju uz Ruxience lietošanu novēro pacientiem ar pozitīviem asins analīžu rezultātiem, nosakot reimatoīdo faktoru (RF) un/vai cikliskā citrulinētā peptīda antivielas (anti-CCP). Reimatoīdā artrīta gadījumā abu šo analīžu rezultāti parasti ir pozitīvi un palīdz apstiprināt diagnozi.

d) Granulomatozi ar poliangītu vai mikroskopisko poliangītu

Ruxience lieto, lai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma ārstētu granulomatozi ar poliangītu (agrāk dēvēta par Wegenera granulomatozi) vai mikroskopisko poliangītu, lietojot to kopā ar kortikosteroīdiem.

Granulomatoze ar poliangītu un mikroskopiskais poliangīts ir divi asinsvadu iekaisuma veidi, kas skar galvenokārt plaušas un nieres, taču var bojāt arī citus orgānus. Šo traucējumu izraisīšanā piedalās B limfocīti.

e) *Pemphigus vulgaris*

Ruxience lieto, lai ārstētu pacientus ar vidēji smagu vai smagu vienkāršo pemfigu (*pemphigus vulgaris*). *Pemphigus vulgaris* ir autoimūna slimība, kas izraisa sāpīgus pūšļus uz ādas, kā arī uz mutes dobuma, deguna, rīkles un dzimumorgānu klājaudiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Ruxience lietošanas

Nelietojiet Ruxience šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rituksimabu, citām rituksimabam līdzīgām olbaltumvielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir smaga aktīva infekcija;
- ja Jums ir pavājināta imūnās sistēmas darbība;
- ja Jums ir smaga sirds mazspēja vai smaga nekontrolēta sirds slimība un reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangītu, mikroskopiskais poliangīts vai *pemphigus vulgaris*.

Nelietojiet Ruxience, ja kāds no iepriekš minētajiem traucējumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, pirms Jums tiek ievadīta Ruxience.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pierakstītu Jūsu zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Pirms Jums tiek ievadīta Ruxience, pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja:

- Jums kādreiz ir bijis vai pašlaik varētu būt hepatīts. Tas nepieciešams, jo dažos gadījumos, Ruxience ietekmē, vīrushepatīts B varētu atkal kļūt aktīvs, un ļoti retos gadījumos tas var kļūt letāls. Ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai pacientiem, kuriem jebkad ir bijis vīrushepatīts B, nav šīs infekcijas pazīmju.
- Jums ir kādreiz bijusi sirds slimība (piemēram, stenokardija, sirdsklauves vai sirds mazspēja) vai elpošanas traucējumi.

Ja kāds no iepriekš minētajiem traucējumiem attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, pirms Jums tiek ievadīta Ruxience. Iespējams, ka ārstam Ruxience lietošanas laikā būs Jūs īpaši jāuzrauga.

Konsultējieties arī ar savu ārstu, ja domājat, ka tuvākajā laikā Jums var būt nepieciešama kāda vakcinācija, tai skaitā vakcinācija, kas vajadzīga, lai dotos uz citām valstīm. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar Ruxience vai mēnesi pēc Ruxience lietošanas. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums

jāsaņem kādas vakcīnas, pirms Jūs lietojat Ruxience.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangītu, mikroskopiskais poliangīts vai *pemphigus vulgaris*, pastāstiet ārstam arī:

- ja Jūs domājat, ka Jums ir infekcija, pat viegla, līdzīgi kā saaukstēšanās. Šūnas, ko ietekmē Ruxience, palīdz cīnīties pret infekcijām, un Jums jāgaida, kamēr infekcija pāriet, pirms Jūs lietojat Ruxience. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums kādreiz ir bijis daudz infekciju vai bijušas smagas infekcijas.

Bērni un pusaudži

Nehodžkina limfoma

Ruxience var lietot, lai ārstētu bērnus un pusaudžus no 6 mēnešu vecuma ar nehodžkina limfomu, proti, CD20 pozitīvu difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL), Bērķita (*Burkitt*) limfomu (BL)/Bērķita leikozi (nobriedušu B šūnu akūtu leikozi) (BAL) vai Bērķita limfomai līdzīgo limfomu (BLL).

Ja Jums vai Jūsu bērnam ir mazāk nekā 18 gadi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Granulomatoze ar poliangītu vai mikroskopisks poliangīts

Ruxience var lietot, lai bērniem no 2 gadu vecuma un pusaudžiem ārstētu granulomatozi ar poliangītu (iepriekš to sauca par Vegenera granulomatozi) vai mikroskopisku poliangītu. Informācija par Ruxience lietošanu bērniem un pusaudžiem ar citām slimībām ir ierobežota.

Ja Jums vai Jūsu bērnam ir mazāk nekā 18 gadi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Citas zāles un Ruxience

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu valsts līdzekļiem. Tas nepieciešams, jo Ruxience var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Bez tam citas zāles var ietekmēt Ruxience darbību.

Īpaši pastāstiet ārstam:

- ja lietojat zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai. Jūs var lūgt nelietot šīs citas zāles 12 stundas pirms Ruxience lietošanas. Tas nepieciešams, jo dažiem cilvēkiem Ruxience ievadīšanas laikā var strauji pazemināties asinsspiediens;
- ja Jūs jebkad esat lietojis zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, piemēram, ķīmijterapiju vai imūnsupresīvus līdzekļus.

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, pirms Jums tiek ievadīta Ruxience.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, Jums tas ir jāpasaka ārstam vai medmāsai. Tas nepieciešams, jo Ruxience var šķērsot placentu un ietekmēt Jūsu bērnu.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Ruxience terapijas laikā Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Jums tas jāturpina darīt arī 12 mēnešus pēc pēdējās Ruxience ievadīšanas reizes.

Ruxience ļoti nelielā daudzumā nonāk mātes pienā. Ilgtermiņa sekas ar krūti barotiem zīdaiņiem nav zināmas, tādēļ piesardzības nolūkā, Ruxience terapijas laikā, kā arī 6 mēnešus pēc ārstēšanas nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai rituksimabs ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus un lietot ierīces.

Ruxience satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ruxience

Kā Ruxience tiek lietota

Ruxience Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, kas ir pieredzējusi šādu zāļu ievadīšanā. Šo zāļu ievadīšanas laikā viņi Jūs stingri uzraudzīs. Tas nepieciešams gadījumā, ja Jums radīsies kādas blakusparādības.

Ruxience Jums vienmēr tiks ievadīta "pilienu" veidā (ar intravenozu infūziju).

Zāles, kas tiek lietotas pirms katras Ruxience ievadīšanas reizes

Pirms Jums tiks ievadīta Ruxience, Jums tiks ievadītas citas zāles (premedikācija), lai novērstu vai samazinātu iespējamās blakusparādības.

Cik daudz un cik bieži Jums tiks ievadītas zāles

a) Ja Jums tiek ārstēta nehozķkina limfoma

- *Ja Jums ievada tikai Ruxience*
Ruxience Jums tiks ievadīta vienu reizi nedēļā 4 nedēļas. Ir iespējami atkārtotas ārstēšanas kursi ar Ruxience.
- *Ja Jums ievada Ruxience un ķīmijterapiju*
Ruxience Jums tiks ievadīta dienā, kad saņemsiet arī ķīmijterapiju. Parasti tā tiek ievadīta ik pēc 3 nedēļām, šādu ciklu atkārtojot līdz 8 reizēm.
- Ja uz šo ārstēšanu reaģēsiet labi, Ruxience Jums var lietot kā uzturošu ārstēšanu ik pēc 2 vai 3 mēnešiem divus gadus. Ārsts to var mainīt atkarībā no Jūsu reakcijas uz šīm zālēm.
- Ja Jums ir mazāk nekā 18 gadu, Ruxience tiks lietots kopā ar ķīmijterapiju. 3,5 – 5,5 mēnešu laikā Jūs saņemsiet līdz sešām Ruxience infūzijām.

b) Ja Jums tiek ārstēta hroniska limfoleikoze

Ja Jūs ārstē ar Ruxience kombinācijā ar ķīmijterapiju, Jūs saņemsiet Ruxience infūzijas 1. cikla 0. dienā un pēc tam katra cikla 1. dienā kopumā 6 ciklus. Katra cikla ilgums ir 28 dienas. Ķīmijterapija jālieto pēc Ruxience infūzijas. Jūsu ārsts izlems, vai Jums nepieciešama vienlaicīga atbalstoša terapija.

c) Ja Jums tiek ārstēts reimatoīdais artrīts

Katrs ārstēšanas kurss sastāv no divām atsevišķām infūzijām, kas tiek ievadītas ar divu nedēļu starplaiku. Iespējami atkārtotas ārstēšanas kursi ar Ruxience. Atkarībā no Jūsu slimības pazīmēm un simptomiem Jūsu ārsts nolems, vai Jums jāsaņem vairāk Ruxience. Tas var būt pēc vairākiem mēnešiem.

d) Ja Jums ārstē granulomatozi ar poliangītu vai mikroskopisko poliangītu

Ārstēšana ar Ruxience ietver četras atsevišķas infūzijas ik pēc nedēļas. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Ruxience, injekcijas veidā parasti ievadīs kortikosteroīdus. Ārsts jebkurā brīdī var likt Jums sākt lietot kortikosteroīdus iekšķīgi, lai ārstētu Jūsu slimību.

Ja esat vecumā no 18 gadiem un vecāks un reakcija uz ārstēšanu ir laba, Ruxience Jums var lietot arī kā uzturošu ārstēšanu. Tā tiks ievadīta ar 2 atsevišķām infūzijām ar 2 nedēļu starplaiku, kam sekos 1 infūzija ik pēc 6 mēnešiem vismaz 2 gadus. Atkarībā no Jūsu reakcijas pret šīm zālēm ārsts var pieņemt lēmumu ārstēt Jūs ar Ruxience ilgāk (līdz 5 gadiem).

e) Ja Jums ārstē pemphigus vulgaris

Katrs ārstēšanas kurss sastāv no divām atsevišķām infūzijām, kas tiek ievadītas ar 2 nedēļu starplaiku. Ja Jūsu atbildes reakcija pret šo ārstēšanu būs laba, Ruxience saņemsiet arī uzturošajā ārstēšanā. Tā tiks ievadīta 1 gadu, kā arī 18 mēnešus pēc sākotnējās ārstēšanas, un turpmāk ik pēc 6 mēnešiem, pēc vajadzības, taču Jūsu ārsts šo shēmu var mainīt atkarībā no atbildes reakcijas pret šīm zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas, bet dažas var būt būtiskas, un var būt nepieciešama ārstēšana. Reti dažas no šīm reakcijām var būt letālas.

Reakcijas uz infūziju

Pirmajās 24 stundās pēc infūzijas Jums var rasties drudzis, drebuļi un saššanas sajūta. Retāk dažiem pacientiem var būt sāpes infūzijas vietā, ādas čūlas, nieze, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, apgrūtināta elpošana, paaugstināts asinsspiediens, sēkšana, diskomforta sajūta rīklē, mēles vai rīkles pietūkums, deguna nieze vai iesnas, vemšana, pietvīkums, sirdsklauves, sirdslēkme vai mazs trombocītu skaits. Ja Jums ir sirds slimība vai stenokardija, šīs reakcijas var pastiprināties.

Nekavējoties pastāstiet personai, kas Jums veic infūziju, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas kādi no šiem simptomiem, jo infūziju var būt nepieciešams palēnināt vai pārtraukt. Jums var būt nepieciešama papildus ārstēšana, piemēram, antihistamīna līdzeklis vai paracetamols. Kad šie simptomi izzūd vai uzlabojas, infūziju var turpināt. Maz ticams, ka šīs reakcijas būs pēc otrās infūzijas. Ja šīs reakcijas ir nopietnas, ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt ārstēšanu ar Ruxience.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas infekcijas pazīmes, tai skaitā:

- drudzis, klepus, rīkles iekaisums, dedzinošas sāpes urinējot vai Jūs jūtat vājumu, vai Jums ir slikta vispārējā pašsajūta;
- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums – šīs blakusparādības var izraisīt ļoti reta, nopietna galvas smadzeņu infekcija, kas bijusi letāla (progresējoša multifokālā leikoencefalopātija jeb PML).

Ruxience lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties vieglāk.

Bieži tā ir saaukstēšanās, taču bijuši arī pneimonijas, urīnceļu infekcijas un nopietnas vīrusinfekcijas gadījumi. Tie norādīti turpmāk apakšpunktā "Citas blakusparādības".

Ja Jums tiek ārstēts reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangītu, mikroskopiskais poliangīts vai *pemphigus vulgaris*, Jūs atradīsiet šo informāciju pacienta brīdinājuma kartē, ko Jums ir iedevis ārsts. Ir svarīgi saglabāt šo brīdinājuma karti un parādīt to savam dzīvesbiedram vai aprūpētājam.

Ādas reakcijas

Ļoti reti var rasties smagi ādas stāvokļi ar pūšļiem, kas var būt dzīvībai bīstami. Uz ādas vai gļotādām, piemēram, mutes dobumā, dzimumorgānu apvidū vai uz plakstiņiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis. **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.**

Citas blakusparādības ir šādas:

a) Ja Jums vai Jūsu bērnam tiek ārstēta nehodžkina limfoma vai hroniska limfoleikoze

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- baktēriju vai vīrusu izraisītas infekcijas, bronhīts;
- mazs balto asins šūnu (leikocītu) skaits ar drudzi vai bez tā, mazs asins šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaits asinīs;
- slikta dūša;
- matu plankumveida izkrišana, drebuļi, galvassāpes;
- pazemināta imunitāte, jo asinīs ir maz antivielu "imūnglobulīnu" (IgG), kas palīdz cīnīties ar infekcijām.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins infekcija (sepsē), pneimonija, jostas roze, saaukstēšanās, bronhu iekaisums, sēnīšu infekcijas, nezināmas izcelsmes infekcijas, deguna blakusdobumu iekaisums, vīrushepatīta B infekcija;
- mazs sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits (anēmija), mazs visu asins šūnu skaits;
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- augsts cukura līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās, sejas un ķermeņa pietūkums, paaugstināts enzīma "LDH" līmenis asinīs, zems kalcija līmenis asinīs;
- neparastas sajūtas ādā, piemēram, nejutīgums, tirpšana un durstoša sajūta, dedzinoša sajūta, „skudriņu” sajūta, samazināta pieskāriena sajūta;
- nemiera sajūta, grūtības iemigt;
- sejas un citu ādas zonu izteikts apsārtums asinsvadu paplašināšanās dēļ;
- reibonis, trauksme;
- pastiprināta asaru veidošanās, asaru izdales traucējumi, acs iekaisums (konjunktivīts);
- zvanīšanas sajūta ausīs, ausu sāpes;
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirdslēkme, neregulāra vai paātrināta sirdsdarbība;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens (zems asinsspiediens īpaši pēc piecelšanās stāvus);
- muskuļu saspīlējums elpceļos, kas izraisa sēkšanu (bronhu spazmas), iekaisums, kairinājums plaušās, rīklē vai deguna blakusdobumos, elpas trūkums, iesnas;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīkles un mutes kairinājums vai čūlas, rīšanas traucējumi, aizcietējums, gremošanas traucējumi;
- ēšanas traucējumi: apēstā ēdiena daudzuma samazināšanās ar sekojošu ķermeņa masas samazināšanos;
- nātrene, pastiprināta svīšana, svīšana naktī;
- muskuļu bojājumi, piemēram, patoloģiska muskuļu tonusa paaugstināšanās, locītavu vai muskuļu sāpes, muguras sāpes un sāpes sprandā;
- audzēja sāpes;
- vispārējs diskomforts vai slikta pašsajūta vai nogurums, trīce, gripas pazīmes;
- vairāku orgānu mazspēja.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins recēšanas traucējumi, samazināta sarkano asins šūnu veidošanās un pastiprināta sarkano asins šūnu norādīšanās (aplastiskā hemolītiskā anēmija), pietūkuši vai palielināti limfmezgli;
- slikts garastāvoklis un intereses vai prieka zudums par parastajām ikdienas aktivitātēm, nervozitāte;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, samazināts sirdsdarbības ātrums vai sāpes krūšu kurvī (stenokardija), astma, nepietiekams skābekļa daudzums, kas nonāk līdz iekšējiem orgāniem;
- vēdera uzpūšanās.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- īslaicīgi palielināts dažu veidu antivielu (tās sauc par imūnglobulīniem - IgM) līmenis asinīs, asins bioķīmiskā sastāva novirzes, ko izraisa vēža šūnu sabrukšana;
- roku un kāju nervu bojājums, sejas paralīze;
- sirds mazspēja;
- asinsvadu iekaisums, tai skaitā to asinsvadu iekaisums, kas izraisa ādas simptomus;
- elpošanas mazspēja;
- zarnas sienas bojājums (plīsums);
- smagi ādas bojājumi, kas izraisa pūšļu veidošanos uz ādas un var būt dzīvībai bīstami. Uz ādas vai glotādām, piemēram, mutes dobumā, dzimumorgānu apvidū vai uz plakstiņiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis;
- nieru mazspēja;
- izteikta redzes pasliktināšanās.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- balto asins šūnu (leikocītu) skaita samazināšanās, kas nenotiek uzreiz;
- samazināts trombocītu skaits uzreiz pēc infūzijas – tas var būt atgriezeniski, bet retos gadījumos var būt letāli;
- dzirdes zudums, citu maņu zudums.

Bērni un pusaudži ar nehodžkina limfomu

Parasti bērniem un pusaudžiem ar nehodžkina limfomu un pieaugušajiem ar nehodžkina limfomu vai hronisku limfoleikozi novērotās blakusparādības bija līdzīgas. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija drudzis, kas saistīts ar mazu noteikta veida leikocītu (neitrofilo leikocītu) skaitu, iekaisums vai čūlas mutes dobuma gļotādā un alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība).

b) Ja Jums tiek ārstēts reimatoīdais artrīts

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- bakteriālas infekcijas, piemēram, pneimonija;
- sāpes urinācijas laikā (urīnceļu infekcija);
- alerģiskas reakcijas, kas visbiežāk rodas infūzijas laikā, bet var rasties arī līdz 24 stundām pēc infūzijas;
- asinsspiediena izmaiņas, slikta dūša, izsitumi, drudzis, niezes sajūta, izdalījumi no deguna, aizlikts deguns vai šķavas, trīce, ātra sirdsdarbība un noguruma sajūta;
- galvassāpes;
- izmaiņas ārsta veikto laboratorisko analīžu rezultātos. Tās ietver samazinātu dažu specifisku olbaltumvielu (imūnglobulīnu), kas palīdz cīnīties ar infekcijām, daudzumu asinīs.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, piemēram, bronhu iekaisums (bronhīts);
- pilnuma sajūta vai pulsējošas sāpes aizdegunē, aiz vaigiem un acīm (sinusīts), sāpes vēderā, vemšana un caureja, apgrūtināta elpošana;
- pēdu sēnīšu infekcijas (atlēta pēda);
- augsts holesterīna līmenis asinīs;
- patoloģiskas ādas sajūtas, piemēram, nejutīgums, tirpšana, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta, išiass, migrēna un reibonis;
- matu izkrišana;
- nemiers, depresija;
- gremošanas traucējumi, caureja, kuņģa skābes atvilkis, kairinājums un/vai čūlas rīklē un mutē;
- sāpes vēderā, mugurā, muskuļos un/vai locītavās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pārmērīga šķidrums uzkrāšanās sejas un ķermeņa audos;
- iekaisums, kairinājums un/vai spiediena sajūta plaušās un rīklē, klepus;
- ādas reakcijas, tajā skaitā nātrene, nieze un izsitumi;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā sēkšana vai elpas trūkums, sejas un mēles tūska, kolapss (piepešs sirds un asinsvadu vājums).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- simptomu komplekss, kas parādās dažas nedēļas pēc rituksimaba infūzijas, tai skaitā arī alerģijai līdzīgas reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, palielināti limfmezgli un drudzis;
- smaga ādas reakcija ar pūšļu veidošanos, kas var būt bīstama dzīvībai. Uz ādas vai gļotādām, piemēram, mutes dobumā, dzimumorgānu apvidū vai uz plakstiņiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- nopietna vīrusinfekcija.

Citas reti novērotas rituksimaba izraisītas blakusparādības ir samazināts balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu), kas palīdz cīnīties pret infekcijām, skaits asinīs. Dažas infekcijas var būt smagas (lūdzu, skatiet informāciju sadaļā “**Infekcijas**” šajā punktā).

c) Ja Jums vai Jūsu bērnam tiek ārstēta granulomatoze ar poliangītu vai mikroskopiskais poliangīts

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, piemēram, plaušu infekcijas, urīnceļu infekcijas (sāpes urinējot), saaukstēšanās un herpes infekcijas;
- alerģiskas reakcijas, kas parasti varētu rasties infūzijas laikā, taču iespējamās arī 24 stundu laikā pēc infūzijas;
- caureja;
- klepus vai elpas trūkums;
- asiņošana no deguna;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sāpošas locītavas vai mugura;
- muskuļu raustīšanās vai trīce;
- reibonis;
- trīce (bieži plaukstu trīce);
- grūtības iemigt (bezmiegs);
- plaukstu vai potīšu pietūkums.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gremošanas traucējumi;
- aizcietējums;
- ādas izsitumi, tajā skaitā pinnes vai plankumi;
- pietvīkums vai ādas apsārtums;
- drudzis;
- aizlikts deguns vai iesnas;
- cieti vai sāpīgi muskuļi;
- sāpes muskuļos, plaukstās vai pēdās;
- mazs sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits (anēmija);
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts kālija līmenis asinīs;
- sirdsdarbības ritma pārmaiņas vai sirds sitas ātrāk nekā parasti.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- smags stāvoklis ar ādas pūšļu veidošanos, kas var būt dzīvībai bīstams. Uz ādas vai gļotādām, piemēram, mutes dobumā, dzimumorgānu apvidū vai uz plakstiņiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis,
- iepriekš bijušas vīrushepatīta B infekcijas uzliesmojums.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- nopietna vīrusinfekcija.

Bērni un pusaudži ar granulomatozi ar poliangītu vai mikroskopisku poliangītu

Parasti bērniem un pusaudžiem ar granulomatozi ar poliangītu vai mikroskopisku poliangītu radušos blakusparādību veids bija līdzīgs blakusparādībām, kādas novērotas pieaugušiem ar granulomatozi un poliangītu vai mikroskopisku poliangītu. Biežākās novērotās blakusparādības bija infekcijas, alerģiskas reakcijas un slikta dūša.

d) **Ja Jums tiek ārstēts *pemphigus vulgaris***

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas, kuru lielākā rašanās iespēja ir infūzijas laikā, taču tās var rasties arī laikā līdz 24 stundām pēc infūzijas beigām;
- galvassāpes;
- infekcijas, piemēram, elpceļu infekcijas;
- ilgstoša depresija;
- matu izkrišana.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, piemēram, saaukstēšanās, herpesvīrusa infekcijas, acs infekcija, piena sēnīte mutes dobumā un urīnceļu infekcijas (sāpes urinēšanas laikā);
- garastāvokļa traucējumi, piemēram, uzbudināmība un depresija;
- ādas simptomi, piemēram, nieze, nātrene un labdabīgi mezgli;
- noguruma sajūta vai reibonis;
- drudzis;
- locītavu un muguras sāpes;
- sāpes vēderā;
- muskuļu sāpes;
- lielāks sirdsdarbības ātrums nekā parasti.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- nopietna vīrusinfekcija.

Ruxience var izraisīt arī ārsta veikto laboratorijas analīžu rezultātu pārmaiņas.

Ja Ruxience Jums ievada kopā ar citām zālēm, dažas blakusparādības, kas Jums rodas, var izraisīt citas zāles.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. **Kā uzglabāt Ruxience**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ruxience satur

- Ruxience aktīvā viela ir rituksimabs.
10 ml flakons satur 100 mg rituksimaba (10 mg/ml).
50 ml flakons satur 500 mg rituksimaba (10 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, dinātrija edetāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

Ruxience ārējais izskats un iepakojums

Ruxience ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūngani dzeltens šķīdums, kas pieejams koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai veidā [sterils koncentrāts].

10 ml flakons – iepakojumā 1 flakons.

50 ml flakons – iepakojumā 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161