

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviena ml yra 10 mg rituksimabo.

Kiekviena 10 ml tūrio flakone yra 100 mg rituksimabo.

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviena ml yra 10 mg rituksimabo.

Kiekviena 50 ml tūrio flakone yra 500 mg rituksimabo.

Rituksimabas yra genų inžinerijos būdu pagamintas chimerinis pelės ir žmogaus monokloninių antikūnų preparatas; tai – glikozilintas imunoglobulinas, kurį sudaro žmogaus IgG1 pastoviųjų sričių ir pelės lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamųjų sričių sekos. Antikūnai gaminami žinduolių (kininių žiurkėnukų kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir gryninami afininės bei jonų mainų chromatografijos metodais, įskaitant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Pagalbinė (-s) medžiaga(-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Polisorbatai

Kiekviena 10 ml buteliuke yra 7 mg polisorbato 80.

Kiekviena 50 ml buteliuke yra 35 mg polisorbato 80.

Natrio

Kiekviena 10 ml tūrio flakone yra 2,3 mmol (52,6 mg) natrio.

Kiekviena 50 ml tūrio flakone yra 11,5 mmol (263,2 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis skystis, kurio pH yra 6,3 – 6,8, o osmoliariškumas – nuo 329 iki 387 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ne Hodžkino limfoma (NHL)

Blitzima vartojamas suaugusiems pacientams negydytai III–IV stadijos folikulinei limfomai gydyti kartu su chemoterapija.

Palaikomasis gydymas Blitzima taikomas folikuline limfoma sergantiems pacientams, kurių indukcinė terapija buvo veiksminga.

Blitzima monoterapija taikoma suaugusiems pacientams gydant III–IV stadijos folikulinę limfomą, atsparią chemoterapijai arba antrą ar daugiau kartų pasikartojusią po chemoterapijos.

Blitzima taip pat vartojamas suaugusiems pacientams CD20 teigiamai difuzinei didelių B ląstelių ne Hodžkino limfomai gydyti kartu su CHOP (ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino, prednizolono) chemoterapija.

Blitzima derinyje su chemoterapija skiriamas vaikams (nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus), kuriems yra anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), Berkito (*Burkitt*) limfoma (BL) ar Berkito (*Burkitt*) leukemija (ūminė subrendusių B ląstelių leukemija) (ÜBLL) arba į Berkito (*Burkitt*) panaši limfoma (BPL), gydyti.

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

Blitzima kartu su chemoterapija vartojamas anksčiau negydyta ir recidyvuojančia ar atsparia LLL sergantiems suaugusiems pacientams gydyti. Nėra pakankamai duomenų apie pacientų, gydytų monokloniniais antikūnais, įskaitant Blitzima, arba pacientų, atsparių ankstesniam gydymui Blitzima kartu su chemoterapija, veiksmingumą ir saugumą.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Blitzima kartu su gliukokortikoidais skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

Blitzima kartu su gliukokortikoidais skiriamas remisijai sukelti vaikams (nuo 2 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus), sergantiems sunkia, aktyvios eigos granulimatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

Paprastoji pūsline

Blitzima skirtas vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja pūsline (PP) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rituksimabas turi būti skiriamas atidžiai prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti (žr. 4.4 skyrių).

Premedikacijai ir profilaktiniam gydymui skiriami vaistiniai preparatai

Visos indikacijos

Prieš kiekvieną rituksimabo vartojimą būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš antipiretiko ir antihistamininio vaistinio preparato (pvz., paracetamolio ir difenhidramino).

Ne Hodžkino limfoma arba lėtinė limfocitinė leukemija

Reikia apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį tais atvejais, kai ne Hodžkino limfoma arba lėtinė limfocitinė leukemija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti rituksimabas nėra skiriamas kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

Reikia apsvarstyti premedikacijos gliukokortikoidais poreikį tais atvejais, kai NHL arba LLL sergantiems suaugusiems pacientams gydyti 90 minučių trukmės rituksimabo infuzijos nėra skiriamos kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje yra ir gliukokortikoidų.

Ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams likus 30–60 minučių iki rituksimabo infuzijos pradžios reikia skirti premedikaciją paracetamoliu ir H1 antihistamininiu preparatu (pvz., difenhidraminu arba

lygiaverčiu preparatu). Be to, reikia paskirti prednizono, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Kad gydant LLL sergančius pacientus sumažėtų naviko irimo sindromo pavojus, per likusias 48 valandas iki gydymo pradžios rekomenduojama profilaktiškai duoti pakankamai skysčių ir skirti urikostatikų. LLL sergantiems pacientams, kurių limfocitų skaičius yra $> 25 \times 10^9/l$, likus nedaug laiko iki rituksimabo infuzijos rekomenduojama į veną suleisti 100 mg prednizono ar prednizolono, kad sumažėtų ūminės reakcijos į infuziją ir (arba) citokinų išsiskyrimo sindromo dažnis ir sunkumas.

Granuliomatozė su poliangitu (GPA), mikroskopinis poliangitas (MPA) ir paprastoji pūsline

GPA, MPA, arba paprastąją pūsline sergantiems pacientams 30 minučių prieš kiekvieną rituksimabo infuziją turi būti suleista premedikacija 100 mg metilprednizolono doze į veną, kad rečiau pasireikštų ir būtų lengvesnės su infuzija susijusios reakcijos.

GPA arba MPA sergantiems suaugusiems pacientams prieš pirmąją rituksimabo infuziją 1–3 dienas rekomenduojama į veną suleisti po 1 000 mg metilprednizolono paros dozę (paskutiniąją metilprednizolono dozę gali būti leidžiama tą pačią dieną kaip pirmąją rituksimabo infuziją). Vėliau 4 savaitių trukmės indukcinio gydymo rituksimabu kurso metu ir po jo reikia skirti 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozę (negalima viršyti 80 mg paros dozės, o vėliau dozę kaip galima greičiau mažinti, atsižvelgiant į klinikinį poreikį).

Prireikus suaugusius pacientus ir vaikus, sergančius GPA ir MPA, ir suaugusius pacientus, sergančius PP, gydymo rituksimabu metu ir po jo rekomenduojama gydyti profilaktiškai nuo *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PJP), atsižvelgiant į vietinės klinikinės praktikos rekomendacijas.

Vaikų populiacija

GPA ir MPA sergantiems vaikams prieš pirmąją rituksimabo intraveninę infuziją reikia skirti 3 dienas į veną po 30 mg/kg metilprednizolono paros dozę (neviršijant 1g/paros dozės), siekiant išvengti sunkaus vaskulito. Galima skirti iki trijų papildomų 30 mg/kg metilprednizolono dozių į veną prieš pirmąją rituksimabo infuziją.

Pabaigus metilprednizolono infuzijas į veną, pacientui reikia skirti prednizono po 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną (neviršijant 60 mg paros dozės), o vėliau dozę kaip galima greičiau mažinti, atsižvelgiant į klinikinį poreikį (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklinimą ir įsitikinti, kad pacientui ketinama skirti tinkamą gydytojo paskirtą farmacinę formą (leidžiamą į veną arba po oda).

Dozės reguliavimas gydymo metu

Rituksimabas dozės mažinti nerekomenduojama. Kai rituksimabo vartojamas kartu su chemoterapija, reikia įprastiniu būdu mažinti chemoterapinių vaistinių preparatų dozes.

Ne Hodžkino limfoma

Folikulinė ne Hodžkino limfoma

Sudėtinė terapija

Rekomenduojama rituksimabo, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytai ar pasikartojusiai bei atspariai folikulinei limfomai gydyti yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto vienam ciklui, iš viso iki 8 ciklų.

Rituksimabo infuzija daroma pirmąją kiekvieno chemoterapijos ciklo dieną, jei reikia, suleidus į veną gliukokortikoidų, įeinančių į chemoterapijos derinį.

Palaikomasis gydymas

- Anksčiau negydyta folikulinė limfoma

Jei anksčiau negydytos folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama rituksimabo dozė palaikomajam gydymui yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius (pradedant nuo 2 mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus (iš viso 12 infuzijų).

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Jei anksčiau negydytos folikulinės limfomos indukcinė terapija buvo veiksminga, rekomenduojama rituksimabo dozė recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos palaikomajam gydymui yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius (pradedant nuo 3 mėnesių po paskutinės indukcinio gydymo dozės) iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus (iš viso 8 infuzijos).

Monoterapija

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Rituksimabo, vartojamo kaip vienintelis vaistas suaugusių pacientų, sergančių III–IV stadijos chemoterapijai atsparia arba antrą ar daugiau kartų po chemoterapijos pasikartojusia folikuline limfoma, indukciniai terapijai, rekomenduojama dozė yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites.

Jei ankstesnis pasikartojusios ar gydymui atsparios folikulinės limfomos gydymas vien rituksimabu buvo veiksmingas, rekomenduojama rituksimabo dozė kartotinei monoterapijai yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusiųjų difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

Rituksimabas turėtų būti vartojamas kartu su CHOP chemoterapija. Rekomenduojamoji dozė yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją kiekvieno chemoterapijos ciklo dieną aštuonis ciklus. Rituksimabo infuzuojamas į veną po gliukokortikoido, įeinančio į CHOP sudėtį, infuzijos. Difuzinės didelių B ląstelių ne Hodžkino limfomos gydymo rituksimabu kartu su kitais chemoterapijos būdais veiksmingumas ir saugumas nenustatytas.

Lėtinė limfocitinė leukemija

Rekomenduojamoji rituksimabo, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytiems ir pakartotinai susirgusiems ar gydymui atspariems pacientams yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiama nulinę pirmo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – po 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją kiekvieno naujo ciklo dieną, iš viso šešis ciklus. Chemoterapija turi būti pradama po rituksimabo infuzijos.

Granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Prieš kiekvieną rituksimabo infuziją šiuo vaistu gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Suaugusiųjų remisijos indukcija

Rekomenduojama rituksimabo dozė ligos remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems GPA ir MPA, yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites (iš viso skiriamos keturios infuzijos).

Suaugusiųjų palaikomasis gydymas

Jeigu ligos remisija buvo sukurta skiriant rituksimabą, palaikomąjį gydymą suaugusiems pacientams, sergantiems GPA ir MPA, reikia pradėti ne anksčiau kaip praėjus 16 savaičių po paskutiniosios rituksimabo infuzijos.

Jeigu ligos remisija buvo sukurta skiriant kitą įprastinį gydymą imunosupresantais, palaikomąjį

gydymą rituksimabu reikia pradėti per 4 savaitių trukmės laikotarpį nuo ligos remisijos pradžios.

Rituksimabą reikia skirti kaip dvi 500 mg intravenines infuzijas su dviejų savaitių pertrauka tarp jų, o vėliau skirti po 500 mg intravenines infuzijas kas 6 mėnesius. Po pasiektos remisijos (t. y., nesant klinikinių požymių ir simptomų) pacientams rituksimabo reikia skirti bent 24 mėnesius. Pacientams, kuriems gali būti didesnė atkryčio rizika, gydytojai turėtų apsvarstyti ilgesnės palaikomojo gydymo rituksimabu trukmės poreikį (iki 5 metų).

Paprastoji pūslinė

Prieš kiekvieną rituksimabo infuziją šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Rekomenduojamas rituksimabo dozavimas gydant paprastąją pūsline sergančius pacientus yra 1 000 mg dozė, skiriama intraveninės infuzijos būdu, o vėliau po dviejų savaitių pertraukos skiriant antrąją 1 000 mg intraveninę infuziją, šio vaistinio preparato vartojant derinyje su laipsniškai mažinamos gliukokortikoidų dozės gydymo kursu.

Palaikomasis gydymas

Palaikomajam gydymui reikia skirti 500 mg dozės intraveninę infuziją praėjus 12 mėnesių ir 18 mėnesių ir vėliau kas 6 mėnesius arba jeigu reikia, atsižvelgiant į klinikinės būklės įvertinimą.

Atkryčio gydymas

Pasireiškus ligos atkryčiui, pacientams galima skirti 1 000 mg dozės intraveninę infuziją. Sveikatos priežiūros specialistas taip pat turėtų apsvarstyti gydymo gliukokortikoidais atnaujinimo ar jų dozės padidinimo pacientui poreikį, atsižvelgiant į klinikinės būklės įvertinimą.

Vėlesnes infuzijas galima skirti ne anksčiau kaip praėjus 16 savaitių po ankstesniosios infuzijos.

Specialios pacientų grupės

Senyviems

Vaikų populiacija

Ne Hodžkino limfoma

Vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus, kuriems yra anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ŪBLL/BPL, rituksimabo reikia skirti kartu su sisteminio poveikio *Lymphome Malin B* (LMB) chemoterapija (žr. 1 ir 2 lenteles). Rekomenduojama rituksimabo dozė, skiriama infuzijos į veną būdu, yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Rituksimabo dozės nereikia koreguoti kitaip, nei pagal kūno paviršiaus plotą.

Rituksimabo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus, skiriant kitoms indikacijoms nei anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ŪBLL/BPL, neiširti. Duomenų apie jaunesnius nei 3 metų pacientus turima nedaug. Daugiau informacijos pateikiama 5.1 skyriuje.

Rituksimabo negalima skirti vaikams nuo gimimo iki < 6 mėnesių amžiaus, sergantiems CD20 teigiama difuzine didelių B ląstelių limfoma (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė. Rituksimabo dozavimas skiriant ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams

Ciklas	Gydymo diena	Vaistinio preparato skyrimo ypatumai
Prefazė (COP)	Rituksimabas neskiriamas	-
1-asis indukcijos kursas (COPDAM1)	-2-oji diena (atitinka 6-ąją prefazės dieną) Pirmoji rituksimabo infuzija	Pirmojo indukcijos kurso metu kaip dalis chemoterapijos schemos skiriama prednizono, kurio turi būti vartojama prieš rituksimabo skyrimą.
	1-oji diena Antroji rituksimabo infuzija	Rituksimabas bus skiriamas praėjus 48 valandoms po pirmosios rituksimabo infuzijos.
2-asis indukcijos kursas (COPDAM2)	-2-oji diena Trečioji rituksimabo infuzija	Antrojo indukcijos kurso metu, kai vartojama rituksimabo, prednizono neskiriama.
	1-oji diena Ketvirtoji rituksimabo infuzija	Rituksimabas bus skiriamas praėjus 48 valandoms po trečiosios rituksimabo infuzijos.
1-asis konsolidacijos kursas (CYM/CYVE)	1-oji diena Penktoji rituksimabo infuzija	Rituksimabo vartojimo metu prednizono neskiriama.
2-asis konsolidacijos kursas (CYM/CYVE)	1-oji diena Šeštoji rituksimabo infuzija	Rituksimabo vartojimo metu prednizono neskiriama.
1-asis palaikomojo gydymo kursas (M1)	25-28-oji antrojo konsolidacijos kurso (CYVE) dienos rituksimabas neskiriamas	Gydymas pradedamas, kai po antrojo konsolidacijos kurso (CYVE) atsistatė ląstelių skaičius periferiniame kraujyje ir ANS yra $> 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius yra $> 100 \times 10^9/l$.
2-asis palaikomojo gydymo kursas (M2)	28-oji pirmojo palaikomojo gydymo kurso (M1) diena Rituksimabas neskiriamas	-
ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; COP – ciklofosfamidai, vinkristinas, prednizonas; COPDAM – ciklofosfamidai, vinkristinas, prednizonas, doksorubicinas, metotreksatas; CYM – (CYtarabine, Aracytine, Ara-C), metotreksatas; CYVE – (CYtarabine, Aracytine, Ara-C), VEpozidas (VP16)		

2 lentelė. Ne Hodžkino limfoma sergančių vaikų gydymo planas: chemoterapija kartu su rituksimabu

Gydymo planas	Paciento ligos stadija	Vaistinio preparato skyrimo ypatumai
B grupė	III stadija su dideliu LDH aktyvumu (> N x 2), IV stadija, neišplitusi į CNS	Prefazė ir vėliau skiriami 4 gydymo kursai: 2 indukcijos kursai (COPADM) kartu su DDMTX 3 g/m ² ir 2 konsolidacijos kursai (CYM).
C grupė	C1 grupė: B-ŪL, neišplitusi į CNS; IV stadija ir B-ŪL, išplitusi į CNS, tačiau ląstelių nenustatoma likvoro tyrime C3 grupė: B-ŪL, kai ląstelių nustatoma likvoro tyrime; IV stadija, kai ląstelių nustatoma likvoro tyrime	Prefazė ir vėliau skiriami 6 gydymo kursai: 2 indukcijos kursai (COPADM) kartu su DDMTX 8 g/m ² , 2 konsolidacijos kursai (CYVE) ir 2 palaikomojo gydymo kursai (M1 ir M2).
Kitą gydymo kursą reikia paskirti iškart, kai tik atsistato kraujo ląstelių skaičiai ir tai leidžia paciento būklė, išskyrus palaikomojo gydymo kursus, kurie skiriami praėjus 28 dienų trukmės laiko tarpui.		
B-ŪL – Berkito (<i>Burkitt</i>) leukemija (ūminė subrendusių B ląstelių leukemija); CNS – centrinė nervų sistema; DDMTX – didelių dozių metotreksatas; LDH – laktatdehidrogenazė		

Granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Remisijos indukcija

Rekomenduojama rituksimabo dozė ligos remisijai sukelti vaikams, sergantiems sunkiu, aktyvios eigos GPA ar MPA, yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites.

Rituksimabo saugumas ir veiksmingumas vaikams 2 metų iki < 18 metų amžiaus, skiriant kitoms indikacijoms nei sunkus, aktyvios eigos GPA ar MPA, neiširti.

Rituksimabo negalima skirti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems sunkiu, aktyvios eigos GPA ar MPA, kadangi gali pasireikšti nepakankamas imuninės sistemos atsakas į vakcinaciją, naudojamą išvengti įprastų vaikystės laikotarpiu pasitaikančių ligų (pvz., tymų, kiaulytės, raudonukės ir poliomiellito) (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi žmonės

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

Vartojimo metodas

Visos indikacijos

Paruoštas Blitzima tirpalas turi būti infuzuojamas į veną per atskirą infuzijos sistemą. Negalima paruoštų infuzinių tirpalų švirkšti į veną srove ar staigiai.

Pacientą reikia dažnai stebėti, ar neprasideda citokinų išsiskyrimo sindromas (žr. 4.4 skyrių). Jei atsiranda sunkios reakcijos simptomų, ypač ryškus dusulys, bronchų spazmas arba hipoksija, infuziją būtina nedelsiant nutraukti. Paskui pacientus, sergančius ne Hodžkino limfoma, reikia tirti, ar nėra naviko irimo sindromo – daryti reikiamus laboratorinius tyrimus, o plaučių infiltracijai nustatyti – atlikti krūtinės rentgenologinį tyrimą. Visiems pacientams infuzijos neatnaujinti, kol visiškai išnyks simptomai, sunormalės laboratorinių tyrimų ir krūtinės rentgenografijos duomenys. Tada infuziją galima atnaujinti iš pradžių bent perpus mažesniu greičiu. Jei antrą kartą pasikartoja tokia pati sunki nepageidaujama reakcija, atsižvelgiant į konkrečią situaciją reikia kruopščiai apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą nutraukti.

Lengvos arba vidutinio sunkumo su infuzija susijusios reakcijos (SISR) (žr. 4.8 skyrių) dažniausiai praeina sumažinus infuzijos greitį. Simptomams sumažėjus infuziją galima vėl pagreitinėti.

Suaugusiųjų ne Hodžkino limfoma, lėtinė limfocitinė leukemija, paprastoji pūslinė, suaugusiųjų ir vaikų granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Pirmoji infuzija

Rekomenduojamas pradinis infuzijos greitis yra 50 mg/val.; po pirmųjų 30 minučių infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti po 50 mg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Kitos infuzijos

Kitas Blitzima dozes galima lašinti į veną pradiniu 100 mg/val. greičiu, o paskui kas 30 minučių greitį didinti po 100 mg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams

Pirmoji infuzija

Rekomenduojamas pradinis infuzijos greitis yra 0,5 mg/kg/val. (daugiausia 50 mg/val.); jeigu nepasireiškia padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų, infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti po 0,5 mg/kg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Kitos infuzijos

Kitas rituksimabo dozes galima lašinti į veną pradiniu 1 mg/kg/val. greičiu (daugiausia 50 mg/val.); infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti po 1 mg/kg/val. iki maksimalaus 400 mg/val. greičio.

Suaugę pacientai – tik ne Hodžkino limfoma (NHL) ir lėtinė limfocitinė leukemija (LLL):

Jei pacientai nepatyrė 3 ar 4 laipsnio su infuzija susijusių nepageidaujamų reiškinių per 1 ciklą, 2 ciklo metu, taikant hemoterapijos režimą, kuriame yra gliukokortikoidų, galima suleisti 90 minučių trukmės infuziją. Pradėkite nuo 20 % visos dozės, sušvirkštos per pirmąsias 30 minučių, o likusius 80 % visos dozės – per kitas 60 minučių. Jei 90 minučių trukmės infuzija toleruojama 2 ciklo metu, tą patį greitį galima naudoti ir likusią gydymo režimo dalį (6 arba 8 ciklą).

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant aritmijas, arba sunkių infuzijos reakcijų po bet kokio ankstesnio iologinio gydymo ar rituksimabo, greitesnės infuzijos negalima skirti.

4.3 Kontraindikacijos

Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios, sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Sunki imuniteto slopinimo būklė.

Kontraindikacijos reumatoidiniam artritui, granulimatozei su poliangitu, mikroskopiniam poliangitui ar paprastajai pūslinei gydyti

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios, sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Sunki imuniteto slopinimo būklė.

Sunkus širdies nepakankamumas (Niujorko širdies asociacijos IV grupė) arba sunki nekontroliuojama širdies liga (žr. 4.4 skyrių apie kitas širdies ir kraujagyslių ligas).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Kiekvienam nuo reumatoidinio artrito, GPA, MPA ar paprastosios pūslinės rituksimabo gydomam pacientui prieš kiekvieną infuziją reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“. Budrumo lapelyje yra svarbi saugumo informacija pacientams apie galimą padidėjusį infekcijų pavojų, įskaitant progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL).

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius mirtį lėmusius PDL atvejus rituksimabą vartojusiems pacientams. Reumatoidiniam artritui ir autoimuninėms ligoms (įskaitant sisteminę raudonąją vilklį (SRV) ir vaskulitą) gydyti ir po rituksimabo pateikimo į rinką NHL ir LLL gydyti (kai dauguma pacientų buvo gydomi rituksimabo kartu su chemoterapija arba kaip kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos procedūros dalis). Pacientus reikia reguliariai stebėti, ar neatsiranda kokių nors naujų simptomų, taip pat ar neryškėja neurologiniai simptomai ar požymiai, kurie galėtų kelti PDL įtarimą. Jeigu PDL įtariama, gydymą reikia sustabdyti, kol PDL bus paneigta. Klinikistas turi vertinti paciento būklę, kad galėtų nustatyti, ar simptomai rodo nervų sistemos disfunkciją; jeigu taip, – ar šie simptomai gali būti būdingi PDL. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalinga neurologo konsultacija.

Jeigu yra bet kokių abejonių, gali reikėti papildomų tyrimų, įskaitant atlikti MRT (geriau su kontrastu), JC viruso DNR tyrimą smegenų skystyje ir kartotinį neurologinės būklės įvertinimą.

Gydytojai turi būti ypač budrūs tų PDL simptomų atžvilgiu, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos ar psichikos sutrikimų simptomai). Pacientams taip pat reikia patarti apie savo gydymą informuoti partnerį ar globėjus, kadangi jie gali pastebėti simptomus, kurių patys pacientai nepastebi.

Pacientui susirgus PDL, gydymą rituksimabu būtina nutraukti visam laikui.

PDL sergančių pacientų, kurių imunitetas nuslopintas, imuninei sistemai sunormalėjus, pastebėtas būklės stabilizavimasis arba pagerėjimas. Kol kas nežinoma, ar anksti nustačius PDL ir nutraukus gydymą rituksimabu, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

Širdies sutrikimai

Rituksimabu gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas. Taigi pacientus, sergančius širdies liga ir (arba) kuriems taikoma kardiotoksinė chemoterapija, reikia atidžiai stebėti (žiūrėkite toliau Su infuzija susijusios reakcijos).

Infekcijos

Atsižvelgiant į rituksimabo veikimo mechanizmą ir į žinomus dalykus, kad B ląstelės svarbios palaikant normalų imuninės sistemos atsaką, po gydymo rituksimabu pacientams gali būti padidėjusi infekcijų pasireiškimo rizika (žr. 5.1 skyrių). Gydant rituksimabu gali pasireikšti sunkios, kartais mirtinos infekcijos (žr. 4.8 skyrių). Rituksimabo negalima vartoti pacientams, kuriems yra aktyvi, sunki infekcija (pvz., tuberkuliozė, sepsis ir sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos; žr. 4.3 skyrių) arba labai nuslopintas imunitetas (pvz., yra labai mažas CD4 arba CD8 ląstelių skaičius). Gydytojai turi būti atsargūs svarstydami, ar gydyti rituksimabu pacientus, sirgusius kartotinėmis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergančius ligomis, sudarančiomis palankias sąlygas sunkioms infekcijoms, pvz., hipogamaglobulinemija (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti

rituksimauo rekomenduojama nustatyti imunoglobulinų koncentraciją.

Ne Hodžkino limfoma ir lėtinė limfocitinė leukemija

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant rituksimabą gali pasireikšti su infuzija susijusių reakcijų, kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Citokinų išsiskyrimo sindromo požymiai kliniškai gali būti neatskiriami nuo ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.

Šio tipo reakcijos, įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą ir anafilaksines ar padidėjusio jautrumo reakcijas, aprašomos toliau.

Rituksimabo į veną leidžiamai farmacinei formai patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias su infuzija susijusias reakcijas, kurių pasireiškimo pradžia buvo nuo 30 minučių iki 2 valandų po pirmosios rituksimabo intraveninės infuzijos skyrimo pradžios. Šios reakcijos pasireiškė kaip plaučių funkcijos sutrikimai, o kai kuriais atvejais kaip greitas naviko irimas ir kiti naviko irimo sindromui būdingi požymiai, be to dar karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, hipotenzija, dilgėlinė, angioneurozinė edema ir kiti simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Ryškus citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškia sunkiu dusuliu, dažnai ir bronchų spazmu bei hipoksija kartu su karščiavimu, šaltkrėčiu, drebuliu, dilgėline ir angioedema. Šis sindromas gali būti susijęs su kai kuriais naviko irimo sindromo požymiais, pavyzdžiui, hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, ūminiu inkstų nepakankamumu, padidėjusia laktatdehidrogenazės (LDH) koncentracija; dėl to gali pasireikšti ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir ištikti mirtis. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas gali būti susijęs su plaučių intersticine infiltracija arba pabrinkimu, matomais tiriant krūtinę rentgenu. Sindromas dažnai pasireiškia per dvi valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios. Pacientų, kuriems yra buvęs plaučių nepakankamumas arba navikas infiltruoja plaučius, ligos baigtis gali būti blogesnė, todėl juos reikia gydyti ypač atsargiai. Pasireiškus sunkiam citokinų išsiskyrimo sindromui reikia nedelsiant nutraukti infuziją (žr. 4.2 skyrių) ir pradėti intensyviai gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis. Kadangi po pradinio klinikinių simptomų sumažėjimo paciento būklė vėl gali pablogėti, jį reikia atidžiai stebėti, kol naviko irimo sindromo ir plaučių infiltracijos požymiai praeis arba bus paneigti. Požymiams ir simptomams visiškai išnykus pacientas gydomas toliau, sunkus naviko irimo sindromas retai pasikartoja.

Pacientus, kurių navikas labai išplitęs arba kurių kraujyje cirkuliuoja daug ($\geq 25 \times 10^9/l$) piktybinių ląstelių, pavyzdžiui, LLL sergančius pacientus, kuriems gali būti didesnis ypač sunkaus citokinų išsiskyrimo sindromo pavojus, reikia gydyti nepaprastai atsargiai. Atliekant pirmąją infuziją šių pacientų būklę būtina labai atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti, gal šiems pacientams tikslinga sumažinti pirmosios infuzijos greitį arba dozę padalyti ir sulašinti per dvi dienas pirmo ciklo metu ir visų vėlesnių ciklų metu, jei limfocitų kiekis tebėra $> 25 \times 10^9/l$.

Bet kokia infuzijos sukelta nepageidaujama reakcija pasitaiko 77 % rituksimabu gydomų ligonių (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, susijusį su hipotenzija ir bronchų spazmu, pasitaikantį 10 % ligonių) (žr. 4.8 skyrių). Nutraukus rituksimabo infuziją ir gydant temperatūrą mažinančiais, antihistamininiais vaistais, kartais deguonimi, leidžiant į veną natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinis tirpalas tirpalo ar bronchų plečiančių vaistų, o jei reikia – gliukokortikoidų, nepageidaujamos reakcijos simptomai paprastai išnyksta. Žiūrėkite pirmiau pateiktus ryškaus citokinų išsiskyrimo sindromo požymius.

Leidžiant pacientams į veną baltymų pasitaiko anafilaksijos ir kitokių padidėjusio jautrumo reakcijų. Skirtingai nuo citokinų išsiskyrimo sindromo, tikroji padidėjusio jautrumo reakcija paprastai įvyksta per keletą minučių nuo infuzijos pradžios. Leidžiant į veną rituksimabo reikia turėti paruoštų vaistų, kurių gali nedelsiant prireikti padidėjusio jautrumo reakcijai gydyti, pavyzdžiui, epinefrino (adrenalino), antihistamininių vaistų ir gliukokortikoidų. Kliniškai anafilaksijos reakcija gali pasireikšti panašiai kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (aprašytas pirmiau). Padidėjusio jautrumo reakcija pasitaiko rečiau negu reakcija į citokinų išsiskyrimą.

Kitos reakcijos, apie kurias gauta keletas pranešimų, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių pabrinkimas ir ūmi laikina trombocitopenija.

Kadangi vartojant rituksimabą gali pasireikšti hipotenzija, gali būti tikslinga prieš 12 valandų iki rituksimabo infuzijos nutraukti gydymą antihipertenziniais vaistais.

Toksinis poveikis kraujui

Nors rituksimabas, vartojamas vienas, neslopina kaulų čiulpų, reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurių neutrofilų skaičius $< 1,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius $< 75 \times 10^9/l$, nes tokių pacientų gydymo patirtis nedidelė. Rituksimabu gydytas 21 pacientas, kuriam buvo atliktas autologinis kaulų čiulpų persodinimas, ir kitokių rizikos grupių pacientai, kuriems galėjo būti susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija, tačiau mielotoksinio poveikio vaistas nesukėlė.

Gydant rituksimabu reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų ir trombocitų skaičių.

Imunizacija

Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis saugumas po NHL ir LLL gydymo rituksimabu netirtas, todėl vakcinuoti gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama. Rituksimabu gydytus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į negyvas vakcinas gali būti mažesnis. Nerandomizuoto tyrimo duomenimis, recidyvuojančia nedidelio laipsnio NHL sergančius suaugusius pacientus, gydytus vien rituksimabu, paskiepijus stabligės atgaminamuoju antigenu ir Keyhole Limpet hemocianino (KLH) neoantigenu atsako dažnis buvo mažesnis, palyginti su sveikais negydytais kontroliniais asmenimis (atitinkamai 16 %, palyginti su 81 %, ir 4 %, palyginti su 76 %, vertinant pagal daugiau kaip dvigubą antikūnų titro padidėjimą). Manoma, kad panašūs rezultatai būtų ir skiepijant LLL sergančius pacientus, atsižvelgiant į šių dviejų ligų panašumą, tačiau klinikinių tyrimų neatlikta.

Po gydymo rituksimabu vidutinis antikūnų titras prieš grupę antigenų (*Streptococcus pneumoniae*, gripo A, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių) bent 6 mėnesius išliko toks pat, koks buvo iki gydymo.

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 3 metų pacientus turima nedaug. Daugiau informacijos pateikiama 5.1 skyriuje.

Reumatoidinis artritas, granuliomatozė su poliangitu (GPA), ir mikroskopinis poliangitas (MPA) ir paprastoji pūslinė

Metotreksatu negydyti ligoniai, sergantys reumatoidiniu artritu

Rituksimabo nerekomenduojama skirti metotreksatu negydytiems ligoniams, nes gydymo rituksimabu naudos ir rizikos santykis nenustatytas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Rituksimabas gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas (SISR), kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias SISR, pasireiškusias reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams. Dauguma klinikinių tyrimų metu praneštų su infuzija susijusių reiškinių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo alerginės reakcijos, kaip antai, galvos skausmas, niežulys, ryklės perštėjimas, veido ir kaklo paraudimas, bėrimas, dilgėlinė, kraujospūdžio pakilimas ir karščiavimas. Apskritai, bet kokia su infuzija susijusi reakcija dažniau pasireiškė po pirmos bet kurio gydymo kurso infuzijos, negu po antros. Per vėlesnius gydymo kursus SISR dažnumas mažėjo (žr. 4.8 skyrių).

Reakcijos dažniausiai praeidavo, sumažinus rituksimabo infuzijos greitį arba ją nutraukus ir pavartojus temperatūrą mažinančių, antihistamininių vaistų, o kartais – deguonies, natrio chlorido tirpalo į veną arba bronchus plečiančių vaistų ir gliukokortikoidų, jei prireikdavo. Reikia atidžiai stebėti pacientų, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų arba kuriems anksčiau pasireiškė nepageidaujamų širdies ir kvėpavimo reakcijų, būklę. Priklausomai nuo SISR sunkumo ir taikytinų medicininės pagalbos priemonių, gydymą rituksimabo reikia laikinai ar iš viso nutraukti. Simptomams visiškai išnykus, infuziją dažniausiai galima atnaujinti, 50 % sumažinus greitį (pvz., nuo 100 mg/val. iki 50 mg/val.).

Leidžiant rituksimabą, reikia turėti paruoštų vaistų padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti, pavyzdžiui, epinefrino (adrenalino), antihistamininių vaistų ir gliukokortikoidų, kad, atsiradus alerginei reakcijai, juos iškart būtų galima panaudoti.

Nėra duomenų apie pacientų, kuriems yra vidutinio laipsnio širdies nepakankamumas (NYHA III grupės) arba sunki, nekontroliuojama širdies ir kraujagyslių liga, gydymo rituksimabo saugumą. Rituksimabu gydomiems pacientams pasitaikė iki tol buvusios išeminės širdies ligos, pavyzdžiui, krūtinės anginos, simptomų atsinaujinimo, taip pat prieširdžių virpėjimo ir plazdėjimo atvejų. Taigi prieš gydant rituksimabu pacientus, sergančius žinoma širdies liga ir kuriems anksčiau pasireiškė nepageidaujamų širdies ir kvėpavimo reakcijų, reikia turėti omenyje širdies ir kraujagyslių komplikacijų nuo reakcijos į infuziją pavojų, todėl vaisto vartojimo metu pacientus reikia atidžiai stebėti. Kadangi rituksimabo infuzijos metu gali pasireikšti hipotenzija, reikia apsvarstyti, ar prieš 12 valandų iki rituksimabo infuzijos nenutraukti gydymo vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos.

Pacientams, sergantiems GPA, MPA ar paprastąja pūsline, pasireiškusių SISR pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu ar po vaistinio preparato registracijos reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Vėlyva neutropenija

Neutrofilų skaičių kraujyje reikia tikrinti prieš kiekvieną rituksimabo kursą ir reguliariai tirti iki 6 mėnesių nutraukus gydymą, bei pasireiškus infekcijos požymiams ar simptomams (žr. 4.8 skyrių).

Imunizacija

Prieš gydymą rituksimabu gydytojas turi peržiūrėti paciento skiepimų būklę ir pacientui, jeigu galima, turi būti skiriami visi skiepai, vadovautis esamais skiepimų nurodymais. Vakcinaciją reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki pirmosios rituksimabo infuzijos dozės.

Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis saugumas po gydymo rituksimabu netirtas, todėl gydant rituksimabu ir kol periferinių B ląstelių skaičius sumažėjęs vakcinuoti gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama.

Rituksimabu gydomus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į negyvas vakcinas gali būti mažesnis. Randomizuoto tyrimo duomenimis, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų rituksimabu ir metotreksatu, atsako į skiepimą stabligės atgaminamuoju antigenu dažnis buvo panašus (39 % palyginti su 42 %), o į skiepimą pneumokokine polisacharidine vakcina – mažesnis (43 % palyginti su 82 % bent pagal dviejų pneumokokų serotipų antikūnus), taip pat mažesnis į skiepimą KLH neoantigenų (47 % palyginti su 93 %), kai skiepijama praėjus 6 mėnesiams po rituksimabo vartojimo, palyginti su gydymu vien metotreksatu. Jeigu gydant rituksimabu būtina skiepyti negyvomis vakcinomis, skiepimą reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki naujo rituksimabo kurso pradžios.

Pagal bendrąją vienerių metų reumatoidinio artrito kartotinio gydymo rituksimabu patirtį, pacientų, kurių antikūnų titrai prieš *S. pneumoniae*, gripą, kiaulytę, raudonukę, vėjaraupius ir stabligės toksoidą buvo teigiami, proporcija apskritai buvo panaši į pradinę.

Gydymas tuo pačiu metu arba paeiliui kitais LEKVNR reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams
Nerekomenduojama kartu vartoti rituksimabą ir kitus antireumatinčius vaistus, išskyrus tuos, kurių nurodytos indikacijos ir dozavimas reumatoidiniam artritui gydyti.

Nėra pakankamai klinikinių tyrimų duomenų, kad būtų galima tiksliai įvertinti nuoseklaus gydymo kitais LEKVNR (įskaitant NNF inhibitorius ir kitus biologinius preparatus) saugumą po gydymo rituksimabu (žr. 4.5 skyrių). Pagal turimus duomenis, kai šie vaistai vartojami po ankstesnio gydymo rituksimabu, kliniškai svarbių infekcijų dažnis nepakinta, tačiau jei po gydymo rituksimabu vartojami biologiniai preparatai ir (arba) LEKVNR, pacientus reikia dažnai stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių.

Piktybinės ligos

Imunomodulatoriai gali padidinti piktybinių ligų pavojų. Tačiau pagal autoimuninių ligų gydymo pagal patvirtintas rituksimabo indikacijas patirtį esami duomenys didesnio, nei susijęs su esama autoimunine liga, piktybinių ligų pavojaus nerodo.

Pagalbinės medžiagos

Polisorbatai

Šio vaisto 10 ml buteliuke yra 7 mg polisorbato 80 (E433), o 50 ml buteliuke yra 35 mg polisorbato 80 (E433), o tai atitinka 0,7 mg/ml (10 ml buteliuke) arba 3,5 mg/ml (50 ml buteliuke). Polisorbatai gali sukelti alergines reakcijas.

Natrio

Šio vaistinio preparato 10 ml tūrio flakone yra 2,3 mmol (52,6 mg) natrio, o 50 mL tūrio flakone yra 11,5 mmol (263,2 mg) natrio; tai atitinka 2,6 % (10 mL flakone) ir 13,2 % (50 mL flakone) didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kol kas yra mažai duomenų apie galimą vaistų sąveiką su rituksimabu.

LLL sergančių pacientų gydymas rituksimabu neturėjo poveikio fludarabino ar ciklofosfamido farmakokinetikai organizme. Be to, neaptikta jokio matomo fludarabino ir ciklofosfamido poveikio rituksimabo farmakokinetikai.

Gydant reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, metotreksatas, vartojamas kartu su rituksimabu, pastarojo farmakokinetikos neveikė.

Jei paciento organizme yra antikūnų prieš pelių baltymus (angl. *human anti-mouse antibody* – HAMA) arba antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibody* – ADA), gali pasireikšti alergija arba padidėjusio jautrumo reakcija vartojant diagnostikai arba gydymui kitus monokloninius antikūnus.

Po gydymo rituksimabu 283 reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai gavo biologinius LEKVNR. Šiems pacientams gydymo rituksimabu metu kliniškai svarbių infekcijų dažnis buvo 6,01 šimtui pacientų–metų, palyginti su 4,97 šimtui pacientų–metų po gydymo biologiniais LEKVNR.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kadangi rituksimabo ilgai lieka organizme tų pacientų, kurių B ląstelių skaičius sumažėjęs, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo rituksimabu metu ir paskui bent 12 mėnesių po jo.

Nėštumas

Yra žinoma, kad IgG imunoglobulinai prasiskverbia per placentos barjerą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas B ląstelių kiekis naujagimių organizmuose po jų motinų gydymo rituksimabu. Nėščių moterų tinkamai atliktų ir gerai kontroliuotų tyrimų duomenų nėra, tačiau esama

pranešimų, kad kai kuriems nėštumo metu rituksimabu gydytų moterų kūdikiams pasireiškė laikinas B ląstelių kiekio sumažėjimas ir limfocitopenija. Panašus poveikis stebėtas ir su gyvūnais atliktų tyrimų metu (žr. 5.3 skyrių). Dėl to rituksimabo nėščiosioms skirti negalima, nebent galima gydymo nauda būtų didesnė už galimą pavojų.

Žindymas

Riboti duomenys apie rituksimabo išsiskyrimą į žindyvės pieną rodo, labai mažas koncentracijas piene (santykinė dozė kūdikiui mažesnė nei 0,4 %). Keliais žindomų kūdikių stebėjimo atvejais charakterizuotas normalus augimas ir vystymasis iki 2 metų. Vis dėlto, kadangi duomenų nepakanka ir ilgalaikės pasekmės žindomiems kūdikiams lieka nežinomos, gydymo rituksimabu metu ir jį baigus optimaliai 6 mėnesių laikotarpiu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai žalingo rituksimabo poveikio reprodukciniams organams neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rituksimabo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau farmakologinės savybės ir iki šiol pastebėtos nepageidaujamos reakcijos rodytų, kad rituksimabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo patirtis suaugusiesiems

Saugumo savybių santrauka

Bendrasis ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo rituksimabu saugumo pobūdis yra pagrįstas pacientų klinikinių tyrimų, taip pat stebėjimų po vaisto registracijos duomenimis. Šie pacientai buvo gydyti vien rituksimabu (vartotu indukciniam gydymui arba palaikomajam gydymui po indukcinio) arba kartu su chemoterapija.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą gydant pacientus rituksimabu buvo SISR, kurios daugumai pacientų pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Su infuzija susijusių simptomų dažnis reikšmingai mažėjo atliekant kitas infuzijas ir po aštuntosios rituksimabo dozės buvo mažesnis kaip 1 %.

Atliekant NHL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, maždaug 30–55 % iš jų pasireiškė infekcija (daugiausia bakterinė ir virusinė), o atliekant LLL sergančių pacientų klinikinius tyrimus, infekcija pasireiškė 30–50 % pacientų.

Dažniausios sunkios reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta pranešimų arba kurios pastebėtos, buvo šios:

- SISR (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą, naviko irimo sindromą); žr. 4.4 skyrių.
- Infekcijos; žr. 4.4 skyrių.
- Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai; žr. 4.4 skyrių.

Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta pranešimų, buvo hepatito B suaktyvėjimas ir PDL (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

NRV dažnis, užregistruotas gydant vien rituksimabu arba derinant jį su chemoterapija, pateikiamas 3 lentelėje. Dažnio apibūdinimai yra tokie: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaisto registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos rituksimabu ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Bakterinės infekcijos, virusinės infekcijos, +bronchitas	Sepsis, +pneumonija, +febrilinė infekcija, +juostinė pūslelinė, +kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, nežinomos etiologijos infekcija, +ūminis bronchitas, +sinusitas, hepatitis B ¹		Sunki virusinė infekcija ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i> infekcija	PDL	Enterovirusinis meningoencefalitas ^{2, 3}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija, leukopenija, +febrilinė neutropenija, Trombocitopenija	Anemija, +pancitopenija, granulocitopenija	Krešėjimo sutrikimai, Aplazinė anemija, Hemolizinė anemija, limfadenopatija		Laikinas IgM kiekio serume padidėjimas ⁴	Vėlyva Neutropenija ⁴
Imuninės sistemos sutrikimai	Reakcijos, susijusios su infuzija ⁵ , angioneurozinė edema	Padidėjęs jautrumas		Anafilaksija	Naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas ⁵ , seruminė liga	Su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocitopenija ⁵
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperglikemija, svorio sumažėjimas, periferinė edema, veido edema, padidėjęs LDH kiekis, hipokalcemija				
Psichikos sutrikimai			Depresija, nervingumas			
Nervų sistemos sutrikimai		Parestezija, hipestezija, sujaudinimas, nemiga, kraujagyslių išsiplėtimas, svaigulys, nerimas	Iškreiptas skonio jutimas		Periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius ⁶	Galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimas ⁶
Akių sutrikimai		Sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			Sunkus regos sutrikimas ⁶	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas, ausų skausmas				Klausos sutrikimas ⁶

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		+Miokardo Infarktas ⁵ ir ⁷ , aritmija, +prieširdžių virpėjimas, tachikardija, +širdies sutrikimas	+Kairiojo skilvelio nepakankamumas, +supraventrikulinė tachikardija, +skilvelinė tachikardija, +stenokardija, +miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai ⁵ ir ⁷	Širdies nepakankamumas ⁵ ir ⁷	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Bronchų spazmas ⁵ , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga ⁸	Kvėpavimo nepakankamumas ⁵	Plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija ⁸	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys, išbėrimas, +plikimas	Dilgėlinė, prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, +odos sutrikimai			Sunkios pūslinės odos reakcijos, <i>Stevens–Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (<i>Lyell</i> sindromas) ⁸	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					Inkstų funkcijos nepakankamumas ⁵	

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, persalimo sindromas, ⁺ nuovargis, ⁺ drebulys, ⁺ daugelio organų nepakankamumas ⁵	Infuzijos vietos skausmas			
Tyrimai	Sumažėjusi IgG koncentracija					

Visų reiškinų nurodytas bet kurio sunkumo laipsnio reakcijų dažnis (nuo lengvų iki sunkių), išskyrus reiškinis, pažymėtas „+“, kurių dažnis nurodytas tik sunkaus laipsnio (≥ 3 laipsnio pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrojo toksiškumo kriterijus). Pateikiami tik didžiausi atliekant šiuos tyrimus pastebėti dažniai

¹ įskaitant paūmėjimą ir pirmines infekcijas; dažnis remiantis R-FC programa gydant recidyvuojančią ar atsparią LLL.

² žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau

³ nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu

⁴ žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau

⁵ žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus

⁶ galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairiu laiku, net po kelių mėnesių po gydymo rituksimabu pabaigos

⁷ pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcijomis į infuziją

⁸ įskaitant mirtinus atvejus

Klinikinių tyrimų metu toliau išvardytos būklės buvo vertintos kaip nepageidaujami reakcijos į vaistinį preparatą, tačiau jų dažnis rituksimabu gydytų asmenų grupėje buvo panašus arba mažesnis, palyginti su kontroline grupe; tai toksinis poveikis kraujui, neutropeninė infekcija, šlapimo takų infekcija, jutimo sutrikimai, karščiavimas.

Atliekant klinikinius tyrimus, požymių ir simptomų, rodančių su infuzija susijusią reakciją, užregistruota daugiau kaip 50 % pacientų; jų daugiausia pastebėta atliekant pirmąją infuziją, paprastai – per pirmąsias dvi valandas. Tai daugiausia buvo karščiavimas, šalčio krėtimas ir drebulys. Kiti simptomai buvo kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, angioedema, bronchų spazmas, vėmimas, pykinimas, dilgėlinė ar bėrimas, nuovargis, galvos skausmas, ryklės dirginimas, rinitas, niežulys, skausmas, tachikardija, hipertenzija, hipotenzija, dusulys, dispepsija, astenija ir naviko irimo sindromo požymiai. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų (pvz., bronchų spazmo, kraujospūdžio sumažėjimo) pasitaikė iki 12 % atvejų. Papildomos reakcijos, užregistruotos kai kuriais atvejais, buvo miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, plaučių pabrinkimas ir ūmi laikina trombocitopenija. Anksčiau buvusių širdies ligų, pavyzdžiui, krūtinės anginos, stazinio širdies nepakankamumo ar sunkių širdies sutrikimų (širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, prieširdžių virpėjimo) paūmėjimas, plaučių pabrinkimas, daugelio organų nepakankamumas, naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas, inkstų funkcijos nepakankamumas ir kvėpavimo nepakankamumas pasitaikė rečiau arba jų dažnis liko nežinomas. Su infuzija susijusių simptomų dažnis ryškiai mažėjo infuzijas kartojant, ir aštuntojo gydymo rituksimabu (arba jo deriniu su kitais vaistais) ciklo metu pasireiškė < 1 % pacientų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Rituksimabas mažina B ląstelių skaičių maždaug 70–80 % pacientų, tačiau tik nedaugeliui jų tai buvo susiję su serumo imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimu.

Atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, rituksimabu gydytų pacientų grupėje ribota *candida* infekcija, taip pat juostinė pūslelinė užregistruotos dažniau. Sunkios infekcijos pastebėtos maždaug 4 % pacientų, kuriems taikyta rituksimabo monoterapija. Apskritai, didesnis infekcijų dažnis, įskaitant 3 ar 4 laipsnio infekcijas, dažniau užregistruotas iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo rituksimabu metu, palyginti su stebėjimu. Per 2 metų trukmės gydymo laikotarpį kumuliacinio toksinio poveikio infekcijų prasme nepastebėta. Tačiau gydant rituksimabu gauta pranešimų apie kitas sunkias naujas, suaktyvėjusias arba paūmėjusias virusines infekcijas; kai kurios iš jų buvo mirtinos. Dauguma pacientų buvo gydomi rituksimabu kartu su chemoterapija arba kartu su kamieninių kraujo gamybos ląstelių persodinimu. Šių sunkių virusinių infekcijų sukėlėjų pavyzdžiai yra herpesvirusai (citomegalovirusas, vėjaraupių ir juostinės pūslelinės virusas bei paprastosios pūslelinės virusas), JC virusas (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL)), enterovirusas (meningoencefalito) ir hepatito C virusas (žr. 4.4 skyrių). Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metų. Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus, daugiausia pacientams, gydomiems rituksimabu kartu su citotoksine chemoterapija. Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia LLL, 3 ar 4 laipsnio hepatito B infekcijos (paūmėjimo ir pirminės infekcijos) dažnis R-FC grupėje buvo 2 %, o FC grupėje – 0 %. Gydant rituksimabu Kaposi sarkoma sergančius pacientus pasitaikė šios sarkomos progresavimo atvejų. Tai įvyko gydant ne pagal patvirtintas indikacijas, o dauguma šių pacientų buvo užsikrėtę ŽIV.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Atliekant 4 savaičių trukmės rituksimabo monoterapijos klinikinius tyrimus, hematologinių sutrikimų atsirado nedidelei pacientų daliai, šie sutrikimai dažniausiai buvo lengvi ir laikini. Ryški (3/4 laipsnio) neutropenija pasireiškė 4,2 %, anemija – 1,1 %, o trombocitopenija – 1,7 % pacientų. Iki 2 metų trukmės palaikomojo gydymo rituksimabu laikotarpiu šioje grupėje, palyginti su stebimąja grupe, dažniau užregistruota leukopenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 5 % ir 2 %) ir neutropenija (3/4 laipsnio – atitinkamai 10 % ir 4 %). Trombocitopenijos dažnis buvo mažas (3/4 laipsnio < 1 %) ir tarp gydymo grupių nesiskyrė. Atliekant gydymo rituksimabu kartu su chemoterapija tyrimus, preparatų vartojimo metu šioje grupėje, palyginti su vien chemoterapija, paprastai dažniau užregistruota 3/4 laipsnio leukopenija (R-CHOP grupėje 88 %, o CHOP – 79 %, R-FC 23 %, o FC – 12 %), neutropenija (R-CVP grupėje 24 %, o CVP – 14 %; R-CHOP grupėje 97 %, o CHOP – 88 %, R-FC – 30 %, o FC – 19 %, kai LLL anksčiau negydyta), pancitopenija (R-FC grupėje 3 %, o FC – 1 %, kai LLL anksčiau negydyta). Tačiau gydymo rituksimabu ir chemoterapija grupėje didesnis neutropenijos dažnis nebuvo susijęs su didesniu infekcijų ir infestacijų dažniu, palyginti su vien chemoterapija gydytų pacientų grupe. Tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti recidyvuojančia ar atsparia LLL sergantys pacientai, duomenys rodo, kad iki 25 % R-FC gydytų pacientų skiriant gydymą rituksimabu ir FC neutropenija buvo ilgalaikė (apibūdinama kaip mažiau nei $1 \times 10^9/l$ išliekantis neutrofilų skaičius tarp 24-osios ir 42-osios dienos nuo paskutiniosios dozės vartojimo) arba pasireiškė vėliau (apibūdinama kaip mažiau nei $1 \times 10^9/L$ nustatomas neutrofilų skaičius po 42-osios dienos nuo paskutiniosios dozės vartojimo pacientams, kuriems anksčiau nebuvo ilgalaikės neutropenijos arba kurie pasveiko iki 42-osios dienos). Anemijos dažnio skirtumo nepastebėta. Gauta keletas pranešimų apie vėlyvą neutropeniją, pasireiškusią praėjus daugiau kaip keturioms savaitėms po paskutinės rituksimabo infuzijos. Atliekant pagrindinį LLL tyrimą, Binet C stadijos R-FC grupės pacientams nepageidajamų reiškinių pasitaikė dažniau, palyginti su FC grupe (R-FC grupėje – 83 %, o FC – 71 %). Tiriant recidyvuojančia ar atsparia LLL sergančiuosius, 3/4 laipsnio trombocitopenija R-FC grupėje pasireiškė 11 % pacientų, o FC grupėje – 9 %.

Atliekant Waldenstromo makroglobulinemija sergančių pacientų gydymo rituksimabu tyrimus, gydymo pradžioje pastebėtas laikinas IgM kiekio serume padidėjimas, kuris galėjo būti susijęs su padidėjusiu klampumu ir nuo to priklausančiais simptomais. Laikina padidėjusi IgM koncentracija dažniausiai per 4 mėnesius sumažėjo bent iki pradinio lygio.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

Atliekant gydymo vien rituksimabu klinikinius tyrimus, širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų užregistruota 18,8 % pacientų; dažniausiai tai buvo hipotenzija ir hipertenzija. Infuzijos metu pasitaikė 3 ar 4 laipsnio aritmija (įskaitant skilvelinę ir supraventrikulinę tachikardiją) ir krūtinės angina. Palaikomojo gydymo laikotarpiu 3 ar 4 laipsnio širdies sutrikimų dažnis rituksimabu gydomų ir stebimų pacientų grupėse buvo panašus. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkūs nepageidajami

reiškiniai (įskaitant prieširdžių virpėjimą, miokardo infarktą, kairiojo skilvelio nepakankamumą, miokardo išemiją) 3 % rituksimabu gydomų ir < 1 % stebimų pacientų. Atliekant tyrimus, kuriais buvo vertinamas rituksimabo derinys su chemoterapija, 3 ir 4 laipsnio širdies aritmijų, daugiausia supraventrikulinių aritmijų, pavyzdžiui, tachikardijos ir prieširdžių plazdėjimo ar virpėjimo dažnis buvo didesnis R–CHOP grupėje (14 pacientų, t. y. 6,9 %), palyginti su CHOP grupe (3 pacientams, t. y. 1,5 %). Visos šios aritmijos pasireiškė arba rituksimabo infuzijos metu, arba buvo susijusios su joms palankiomis aplinkybėmis, pavyzdžiui, karščiavimu, infekcija, ūminiu miokardo infarktu ar jau buvusiomis kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių ligomis. Kitų 3 ir 4 laipsnio širdies sutrikimų, įskaitant širdies nepakankamumą, miokardo ligas ir vainikinės arterijos ligos pasireiškimą, dažnio skirtumo tarp R–CHOP ir CHOP grupių nebuvo pastebėta. Gydant LLL, bendras 3 ar 4 laipsnio širdies sutrikimų dažnis buvo mažas tiek pirmą kartą gydomųjų tyrimo metu (R–FC grupėje – 4 %, o FC grupėje – 3 %), tiek recidyvuojančios ar atsparios LLL gydymo metu (R–FC grupėje – 4 % ir FC grupėje – 4 %).

Kvėpavimo sistema

Gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos atvejus; dėl šios ligos kai kurie pacientai mirė.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo laikotarpiu (indukcinio gydymo fazė, kurią daugeliu aštuonių ciklų atvejų sudarė R–CHOP) keturiems (2 %) R–CHOP grupės pacientams pirmojo gydymo ciklo metu atsirado tromboembolinių smegenų kraujagyslių sutrikimų; visiems jiems buvo širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Kitų tromboembolinių reiškinių dažnis gydymo grupėse nesiskyrė. Skirtingai nuo to, trims (1,5 %) CHOP grupės pacientams tolesnio stebėjimo laikotarpiu atsirado smegenų kraujagyslių reiškinių. Gydant LLL, bendrasis 3 ar 4 laipsnio nervų sistemos sutrikimų dažnis buvo mažas tiek pradinio gydymo (R–FC grupėje – 4 % ir FC grupėje – 4 %), tiek recidyvuojančios ar atsparios LLL gydymo metu (R–FC grupėje – 3 % ir FC grupėje – 3 %).

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES ar LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Virškinimo trakto sutrikimai

Kartais pacientams, gydomiems rituksimabu nuo ne Hodžkino limfomos, įvyko virškinimo trakto perforacija, sukėlus mirtį. Dažniausiai tai atsitiko, kai rituksimabu buvo gydoma kartu su chemoterapija.

IgG koncentracija

Atliekant klinikinį tyrimą recidyvuojančios ar atsparios folikulinės limfomos palaikomajam gydymui rituksimabu įvertinti, po indukcinio gydymo tiek kontrolinėje, tiek ir gydymo rituksimabu grupėje IgG koncentracijos mediana buvo mažesnė už apatinę normos ribą (ANR) (< 7 g/l). Kontrolinėje grupėje IgG koncentracijos mediana vėliau pakilo virš ANR, o gydymo rituksimabu grupėje liko pastovi. Pacientų, kurių IgG koncentracija buvo mažesnė už ANR, rituksimabo grupėje per visą 2 metų gydymo laikotarpį liko apie 60 %, o kontrolinėje grupėje sumažėjo (po 2 metų – 36 %).

Rituksimabą vartojusiems vaikams pastebėta nedidelis skaičius spontaniiniu būdu ir iš literatūros gautų hipogamaglobulinemijos atvejų, kai kurie iš jų buvo sunkūs ir dėl jų reikėjo skirti ilgalaikį pakaitinį gydymą imunoglobulinu. Ilgalaikio B ląstelių skaičiaus sumažėjimo pasekmės vaikams nežinomos.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Pacientų subpopuliacijos taikant rituksimabo monoterapiją

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (mažiau nei 65 metų).

Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis dažnumas abiejose grupėse buvo panašus.

Kartotinis gydymas

Kartotinai rituksimabu gydomiems pacientams nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (tiek bet kokio laipsnio, tiek ir 3 bei 4 laipsnio) procentas buvo panašus, kaip ir pirmą kartą gydomiems.

Pacientų subpopuliacijos gydant rituksimabu ir kitų vaistų deriniu

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

Gydant anksčiau negydyta arba recidyvuojančia ar atsparia LLL sergančius ligonius, 3 ir 4 laipsnio kraujo ir limfinės sistemos nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis vyresniems nei jaunesniems (mažiau nei 65 metų) pacientams

DDBLL/BL/ŪBLL/BPL sergančių vaikų gydymo patirtis

Saugumo savybių santrauka

Atliktas daugiacentris, atvirasis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu *Lymphome Malin B* chemoterapija (LMB) kartu su rituksimabu arba be jo buvo skiriama vaikams (nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus), sirgusiems anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ŪBLL/BPL.

Rituksimabo buvo paskirta iš viso 309 vaikams, kurie buvo įtraukti į saugumo duomenų analizės populiaciją. Vaikams, kurie atsitiktine tvarka buvo atrinkti į LMB chemoterapijos kartu su rituksimabu vartojusiųjų grupę arba kurie buvo įtraukti į vienos šakos tyrimo dalį, buvo skiriama 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozė, ir jiems iš viso buvo sulašintos šešios rituksimabo infuzijos į veną (po dvi infuzijas kiekvieno iš dviejų indukcijos kursų metu ir po vieną infuziją kiekvieno iš dviejų konsolidacijos kursų metu, skiriant LMB gydymo schemą).

Nustatytas rituksimabo saugumo savybių pobūdis vaikams (nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus), sirgusiems anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ŪBLL/BPL, iš esmės buvo panašus į žinomas vaistinio preparato saugumo savybes NHL ar LLL sergantiems suaugusiems pacientams pagal nepageidaujamų reakcijų tipą, pobūdį ir sunkumą. Chemoterapijos papildymas gydymu rituksimabu padidino kai kurių reiškinių, tarp jų ir infekcijų (įskaitant sepsį) pasireiškimo riziką, lyginant su gydymu vien chemoterapija.

Reumatoidinio artrito gydymo patirtis

Saugumo savybių santrauka

Bendrieji reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymo rituksimabu saugumo duomenys pagrįsti klinikiniais tyrimais ir stebėjimu po vaisto registracijos.

Sunkių reumatoidiniu artritu (RA) sergančių ligonių gydymo rituksimabu saugumo duomenys yra apibendrinti tolimesniuose skyriuose. Atliekant klinikinius tyrimus daugiau kaip 3 100 pacientų buvo gydyti bent vienu kursu ir stebėti nuo 6 mėnesių iki daugiau kaip 5 metų; apie 2 400 pacientų buvo gydyti dviem ar daugiau kursų, iš jų daugiau kaip 1 000 gydyti penkiais ar daugiau kursų. Saugumo duomenys, surinkti po vaisto registracijos, atspindi lauktą nepageidaujamų reakcijų pobūdį, kuris pastebėtas atliekant rituksimabo klinikinius tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai gavo 2 × 1 000 mg rituksimabo kas dvi savaites kartu su metotreksatu (10–25 mg per savaitę). Rituksimabo infuzijos buvo atliekamos po 100 mg metilprednizolono infuzijos į veną; be to, pacientai

15 dienų buvo gydomi geriamuoju prednizonu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 4 lentelėje. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios, kaip manoma, nuo rituksimabo, buvo SISR. Bendrasis su infuzija susijusių reakcijų dažnis klinikiniuose tyrimuose buvo 23 % pirmosios infuzijos metu ir mažėjo atliekant kitas infuzijas. Sunkios su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė retai (0,5 % pacientų) ir beveik visada pirmojo kurso metu. Be tų nepageidaujamų reakcijų, kurios pastebėtos gydant sergančiuosius RA rituksimabo klinikinių tyrimų metu, gydant juos šiuo vaistu po registracijos gauta pranešimų apie progresuojančiąją daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) (žr. 4.4 skyrių) ir į seruminę ligą panašią reakciją.

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą, pastebėtų klinikinių tyrimų arba poregistracinio stebėjimo metu, pasireiškusių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, gydytiems rituksimabu, suvestinė

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	bronchitas, sinusitas, gastroenteritas, pėdų grybelis			PDL, hepatito B suaktyvėjimas	sunki virusinė infekcija ¹ , enterovirusinis meningoencefalitas ²
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		neutropenija ³		vėlyva neutropenija ⁴	į serminę ligą panaši reakcija	
Imuninės sistemos sutrikimai	⁵ reakcijos, susijusios su infuzija		⁵ reakcijos, susijusios su infuzija			

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai reti	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	(hipertenzija, pykinimas, išbėrimas, karščiavimas, niežulys, dilgėlinė, gerklės dirginimas, karščio pylimas, hipotenzija, rinitas, sustingimas, tachikardija, nuovargis, burnos ir ryklės skausmas, periferinė edema, eritema)		(išplitusi edema, bronchų spazmas, švokštimas, gerklų edema, angioneurozinė edema, išplitęs niežulys, anafilaksija, anafilaktoidinė reakcija)			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hipercholesterolemija				
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas				
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	parestезija, migrena, svaigulys, sėdimąjo nervo skausmai				
Širdies sutrikimai				krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas	prieširdžių plazdėjimas	
Virškinimo trakto sutrikimai		dispepsija, viduriavimas, gastroezofaginis refliuksas, burnos išopėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas				
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		plikimas			toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromas), Stevens–Johnson sindromas ⁶	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		artralgija arba raumenų ir kaulų skausmas, osteoartritas, bursitas				

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai reti	Dažnis nežinomas
Tyrimai	sumažėjusi IgM koncentracija ⁶	sumažėjusi IgG koncentracija ⁶				

¹ Taip pat žr. toliau esantį skyrių „Infekcijos“.

² Nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu.

³ Dažnio kategorija nustatyta iš laboratorinių duomenų, surinktų iš klinikinių tyrimų metu atliekamų laboratorinių tyrimų.

⁴ Dažnio kategorija nustatyta iš duomenų, gautų po vaisto registracijos

⁵ Reakcijos, įvykusios infuzijos metu arba per 24 val. po infuzijos. Žr. taip pat toliau pateikiamas reakcijas, susijusias su infuzija. SISR gali pasireikšti dėl padidėjusio jautrumo ir (arba) dėl veikimo būdo

⁶ Įskaitomi stebėjimai, gauti iš laboratorinių tyrimų.

⁷ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Kartotiniai kursai

Kartotiniai gydymo kursai yra susiję su panašiomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistinį preparatą, kurios pastebimos ir po pirmojo kurso. Po pirmosios rituksimabo dozės nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą dažniausiai pasireiškėdavo per pirmus 6 mėnesius ir vėliau retėdavo. Didesnis nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis gydymo pradžioje yra susijęs su SISR (jos dažnesnės pirmojo gydymo kurso metu), reumatoidinio artrito paūmėjimu ir infekcijomis; visa tai dažniau pasitaiko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Reakcijos, susijusios su infuzija

Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, atsiradusios sulašinus rituksimabo buvo SISR (žr. 4 lentelę). Iš 3 189 pacientų, gydytų rituksimabu, 1 135 (36 %) patyrė bent vieną SISR; 733 ligoniams iš 3 189 (23 %) SISR atsirado pirmosios infuzijos metu per pirmąjį gydymo rituksimabu kursą. Atliekant kitas infuzijas SISR dažnumas retėjo. Atliekant klinikinius tyrimus mažiau negu 1 % ligonių (17 iš 3 189 pacientų) patyrė sunkią reakciją, susijusią su infuzija. Klinikinių tyrimų metu nebuvo nė vienos SISR, kuri būtų ketvirtą laipsnio pagal klinikinio toksiskumo kriterijus arba sukeltų mirtį. Trečiojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų ir SISR, dėl kurių būtų reikėję nutraukti gydymą, skaičius mažėjo po kiekvieno kurso ir po trijų gydymo kursų jos buvo retos. Premedikacija į veną gliukokortikoidu reikšmingai mažino SISR dažnumą ir sunkumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias SISR.

Klinikinio tyrimo, kuris buvo skirtas įvertinti greitesnės rituksimabo infuzijos reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams saugumą, metu vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sirgusiems pacientams, kuriems pirmosios tirtos infuzijos metu ar per 24 valandas nuo jos pabaigos nepasireiškė sunkių SISR, buvo galima skirti 2 valandų trukmės rituksimabo infuziją į veną. Į šį tyrimą negalėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę sunkių su infuzija susijusių reakcijų skiriant biologinių vaistinių preparatų RA gydyti. Pastebėtų SISR pasireiškimo dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašus į anksčiau nustatytuosius. Sunkių SISR pastebėta nebuvo.

Infekcijos

Rituksimabu gydytiems pacientams bendras infekcijų dažnumas, remiantis iš klinikinių tyrimų pranešimų, buvo maždaug 94 atvejai šimtui pacientų–metų. Dažniausiai pasireiškė lengvos ar vidutinio sunkumo viršutinių kvėpavimo takų ir šlapimo takų infekcijos. Sunkių infekcijų ar infekcijų, kurioms gydyti reikėjo į veną vartojamų antibiotikų, dažnis buvo apie 4 šimtui pacientų–metų. Sunkių infekcijų dažnis po kartotinių rituksimabo kursų reikšmingai nepadidėjo. Klinikinių tyrimų duomenimis, apatinių kvėpavimo takų infekcijų (iš jų ir plaučių uždegimo) dažnumas buvo panašus rituksimabu gydytų ligonių ir kontrolinės šakos ligonių grupėse.

Vaistiniui preparatui patekus į rinką, buvo pranešta apie sunkias virusines infekcijas RA sergantiems pacientams, gydytiems rituksimabu.

Gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos atvejus po autoimuninių ligų gydymo rituksimabu. Tos ligos – tai reumatoidinis artritas ir į indikacijas neįrašytos autoimuninės ligos, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą.

Esama pranešimų kad ne Hodžkino limfoma sergančius ligonius gydant rituksimabu kartu su citotoksine chemoterapija pasitaikė hepatito B suaktyvėjimo atvejų (žr. ne Hodžkino limfoma). Taip pat gauta labai retų pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą gydant rituksimabu RA sergančius ligonius (žr. 4.4 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

Sunkių širdies reakcijų rituksimabu gydytų ligonių grupėje užregistruota 1,3 šimtui pacientų–metų, palyginti su 1,3 atvejo šimtui pacientų–metų placebo grupėje. Širdies reakcijų (bet kokių arba sunkių) patyrusių ligonių dalis kartotinių gydymo kursų metu nepadidėjo.

Neurologiniai reiškiniai

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Neutropenija

Buvo pastebėta su gydymu rituksimabu susijusių neutropenijos atvejų, daugelis kurių buvo praeinantis ir nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Neutropenija gali pasireikšti praėjus keletui mėnesių po rituksimabo skyrimo (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 0,94 % (13 iš 1 382) rituksimabą vartojusių pacientų ir 0,27 % (2 iš 731) placebo grupės pacientų išsivystė sunki neutropenija.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie retus neutropenijos epizodus, įskaitant sunkios vėlyvos pradžios ir persistuojančios neutropenijos atvejus, o kai kurie iš jų buvo susiję su mirtį lėmusios infekcijos pasireiškimu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius toksinės epidermio nekrolizės (Lyell'io sindromo) ir Stevens–Johnson sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Rituksimabą vartojantiems RA sergantiems pacientams pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų (kai IgG ar IgM koncentracijos buvo mažesnės nei apatinė normos riba). Sumažėjus IgG ar IgM koncentracijoms, nenustatyta padidėjusio bendrojo infekcijų pasireišimo dažnio ar sunkių infekcijų pasireišimo dažnio (žr. 4.4 skyrių).

Rituksimabą vartojusiems vaikams pastebėta nedidelis skaičius spontaniiniu būdu ir iš literatūros gautų hipogamaglobulinemijos atvejų, kai kurie iš jų buvo sunkūs ir dėl jų reikėjo skirti ilgalaikį pakaitinį gydymą imunoglobulinu. Ilgalaikio B ląstelių skaičiaus sumažėjimo pasekmės vaikams nežinomos.

Granulimatozės su poliangitu (GPA) ir mikroskopinio poliangito (MPA) gydymo patirtis

Bendrasis suaugusių ir vaikų GPA ir MPA gydymo rituksimabo saugumo pobūdis yra pagrįstas 3 pacientų klinikinių tyrimų ir stebėjimų po vaistinio preparato registracijos duomenimis.

Remisijos indukcija (GPA / MPA Tyrimas 1)

GPA / MPA Tyrimo 1 metu rituksimabo (po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė kartą per savaitę 4 savaites) kartu su gliukokortikoidais buvo skiriama 99 granulimatoze su poliangitu ir

mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

5 lentelėje išvardytos GPA/MPA Tyrimo 1 metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, kurių dažnis apibūdinamas kaip „dažnas“ arba „labai dažnas“, buvo visi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu rituksimabą vartojusiųjų grupėje ir kurių pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamojoje grupėje.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, kurios pasireiškė per 6 mėnesius $\geq 5\%$ dažniu GPA / MPA Tyrimo 1 metu rituksimabą vartojusiems suaugusiems pacientams (Rituksimabas n=99), kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		šlapimo takų infekcija, bronchitas, herpes zoster infekcija, nosiaryklės uždegimas	sunkios virusinės infekcijos ^{1,2} , enterovirusinis meningoencefalitas ¹
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		citokinų atpalaidavimo sindromas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hiperkalemija	
Psichikos sutrikimai	nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, tremoras		
Kraujagyslių sutrikimai	hipertenzija	karščio pylimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	kosulys, dusulys, kraujavimas iš nosies	nosies užgulimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas	dispepsija, vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		spuogai (<i>aknė</i>)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	raumenų spazmas, artralgija, nugaros skausmas	raumenų silpnumas, skeleto raumenų skausmas, galūnių skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	periferinė edema		
Tyrimai		sumažėjęs hemoglobino kiekis	

¹ Nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu.

² Taip pat žiūrėkite žemiau esantį skyrių „Infekcijos“.

Palaikomasis gydymas (GPA / MPA Tyrimas 2)

GPA / MPA Tyrimo 2 metu iš viso 57 suaugusieji pacientai, kurie sirgo sunkia aktyvios eigos GPA ir MPA bei kuriems buvo pasiekta ligos remisija, buvo gydomi rituksimabu siekiant palaikyti remisiją (žr. 5.1 skyrių).

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurios pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu GPA/MPA Tyrimo 2 metu rituksimabą vartojusiems suaugusiems pacientams (Rituksimabas n=57), kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams ar stebėjimo po pateikimo į rinką metu

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nežinomas
-----------------------------	--------------	--------	-----------

Infekcijos ir infestacijos	bronchitas	rinitas	sunkios virusinės infekcijos ^{1,2} , enterovirusinis meningoencefalitas ¹
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dusulys	
Virškinimo trakto sutrikimai		viduriavimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		karščiavimas, į gripą panaši liga, periferinė edema	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	su infuzija susijusios reakcijos ³		
¹ Nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu. ² Taip pat žiūrėkite žemiau esantį skyrių „Infekcijos“. ³ Informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimo skyrelyje.			

Bendrasis saugumo savybių pobūdis buvo panašus į gerai ištirtas rituksimabo saugumo savybes, vaistinio preparato skiriant patvirtintoms autoimuninių ligų indikacijoms, įskaitant GPA ir MPA. Iš viso 4% pacientų rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių prireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Dauguma rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Nė vienam pacientui rituksimabą vartojusiųjų grupėje nepasireiškė mirtį lėmusio nepageidaujamo reiškinio.

Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, įvertinti kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, buvo su infuzija susijusios reakcijos ir infekcijos.

Ilgalaikė stebėsena (GPA / MPA Tyrimas 3)

Ilgalaikio saugumo stebėjimo tyrimo metu 97 GPA ir MPA sirgusiems pacientams buvo skirtas gydymas rituksimabu (vidutiniškai 8 infuzijos [svyravo nuo 1 iki 28 infuzijų]) iki 4 metų, atsižvelgiant į gydančio gydytojo įprastinę praktiką ir pasirinktą taktiką. Bendrasis saugumo savybių pobūdis buvo panašus į gerai ištirtas rituksimabo saugumo savybes, vaistinio preparato skiriant RA bei GPA ir MPA sergantiems pacientams, o naujų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą nepastebėta.

Vaikų populiacija

Atliktas atvirasis, vienos šakos klinikinis tyrimas, kurio metu gydyti 25 vaikai, sirgę sunkia aktyvios eigos GPA ar MPA. Bendras tyrimo laikotarpis susidėjo iš 6 mėnesių trukmės remisijos indukcijos fazės ir mažiausiai 18 mėnesių trukmės stebėjimo fazės, o iš viso tyrimas truko iki 4,5 metų. Stebėjimo fazės metu rituksimabas buvo skiriamas tyrėjo nuožiūra (17 iš 25 pacientų buvo skirtas papildomas gydymas rituksimabu). Tyrimo metu buvo leista kartu vartoti kitus imuninę sistemą slopinančius vaistus (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 10\%$ pacientų, buvo apibrėžiami kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą. Tai buvo infekcijos (17 pacientų [68%] remisijos indukcijos fazėje; 23 pacientams [92%] per visą tyrimo laikotarpį), SISR (15 pacientų [60%] remisijos indukcijos fazėje; 17 pacientų [68%] per visą tyrimo laikotarpį) ir pykinimas (4 pacientams [16%] remisijos indukcijos fazėje; 5 pacientams [20%] per visą tyrimo laikotarpį).

Per visą tyrimo laikotarpį rituksimabo saugumo duomenys atitiko tuos, kurie buvo nustatyti remisijos indukcijos fazėje.

GPA ar MPA sergantiems vaikams nustatytas rituksimabo saugumo savybių pobūdis pagal nepageidaujamų reakcijų tipą, pobūdį ir sunkumą buvo panašus į gerai ištirtas rituksimabo saugumo savybes suaugusiems pacientams patvirtintoms autoimuninėms indikacijoms, įskaitant suaugusiųjų GPA ar MPA.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

GPA / MPA Tyrimo 1 (remisijos indukcijos suaugusiems pacientams tyrimo) tyrimo metu pasireiškusių SISR buvo apibrėžiamos kaip bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs per 24 valandas nuo infuzijos pradžios tiriamųjų saugumo populiacijoje ir tyrėjo vertintas kaip susijęs su infuzija. Rituksimabą vartojo devyniasdešimt devyni pacientai ir 12 (12 %) iš jų pasireiškė bent viena su infuzija susijusi reakcija. Visos šios reakcijos buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją. Dažniausios su infuzija susijusios reakcijos buvo citokinų atpalaidavimo sindromas, karščio pylimas, gerklės dirginimas ir tremoras.

Rituksimabas buvo skiriamas kartu su intraveniniais gliukokortikoidais, kurie gali sumažinti šių reiškinų pasireiškimo dažnį ir sunkumą.

GPA / MPA Tyrimo 2 (suaugusių pacientų palaikomojo gydymo tyrimo) metu 7 iš 57 suaugusiųjų (12%) pacientų rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškė bent viena su infuzija susijusi reakcija. SISR simptomų pasireiškimo dažnis buvo didesnis pirmosios infuzijos metu ar po jos (9%), ir šis dažnis mažėjo skiriant kitas infuzijas (< 4%). Visi SISR simptomai buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir daugelis jų pasireiškė kaip Organų sistemų klasių kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai bei odos ir poodinio audinio sutrikimai.

Klinikiniame vaikų, sergančių GPA ar MPA, tyrime, SISR dažniausiai buvo pastebėtos atlikus pirmąją infuziją (8 pacientams [32%]), o vėliau skiriant kitas rituksimabo infuzijas jų dažnis mažėjo (20% su antrąja infuzija, 12% su trečiąja infuzija ir 8% su ketvirtąja infuzija). Dažniausi SISR simptomai, apie kuriuos pranešta remisijos indukcijos fazės metu, buvo tokie: galvos skausmas, išbėrimas, rinorėja ir karščiavimas (8% dažnis kiekvienam simptomui). Stebimi SISR simptomai buvo panašūs į tuos, kurie buvo žinomi suaugusiems GPA ar MPA sergantiems pacientams, gydytiems rituksimabu. Didžioji dalis SISR buvo 1-ojo ir 2-ojo laipsnių, buvo nustatytos dvi nesunkios 3-iojo laipsnio SISR, o apie 4-ojo ar 5-ojo laipsnių SISR nebuvo pranešta. Vienam pacientui pasireiškė sunki 2-ojo laipsnio SISR (generalizuota edema, kuri išnyko gydant) (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

GPA / MPA Tyrimo 1, metu vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad bendras infekcijų pasireiškimo dažnis buvo maždaug 237 atvejai šimtui paciento metų (95 % PI 197–285). Paprastai infekcijos buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, *herpes zoster* infekcija ir šlapimo takų infekcija. Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis buvo maždaug 25 atvejai šimtui paciento metų. Rituksimabą vartojusiųjų grupėje dažniausiai pasireiškusi sunki infekcinė liga buvo pneumonija, kurios dažnis buvo 4 %.

GPA / MPA Tyrimo 2 metu 30 iš 57 (53%) suaugusių pacientų rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškė infekcijų. Visų sunkumo laipsnių infekcijų pasireiškimo dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. Daugiausia pasireiškė nesunkių ar vidutinio sunkumo infekcijų. Dažniausios infekcijos, kurios pasireiškė rituksimabą vartojusiųjų grupėje, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gastroenteritas, šlapimo takų infekcijos bei juostinė pūslelinė. Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus (maždaug 12%). Dažniausiai rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškusi sunki infekcija buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo bronchitas.

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo vaikai, sergantys sunkiu, aktyvios eigos GPA ir MPA, 91% praneštų infekcijų nebuvo sunkios, o 90% – lengvos ar vidutinio sunkumo.

Dažniausios infekcijos bendruoju tyrimo laikotarpiu buvo tokios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (48%), gripas (24%), konjunktyvitas (20%), nosiaryklės uždegimas (20%), apatinių kvėpavimo takų infekcijos (16%), sinusitas (16%), virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (16%), ausų infekcija (12%), gastroenteritas (12%), faringitas (12%), šlapimo takų infekcija (12%). Apie sunkias infekcijas buvo pranešta 7 pacientams (28%), o dažniausiai pasireiškė gripas (2 pacientams [8%]) ir apatinių kvėpavimo takų infekcija (2 pacientams [8%]).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo pranešta apie sunkias virusines infekcijas pacientams, gydytiems rituksimabu GPA/MPA.

Piktybinės ligos

GPA / MPA Tyrimo 1 sergančių suaugusių pacientų remisijos indukcijos klinikinio tyrimo metu rituksimabą vartojusiems pacientams piktybinių ligų atsiradimo dažnis buvo 2,00 atvejai šimtui paciento metų, vertinant tyrimo pabaigos metu (kai pasibaigė paskutinio paciento stebėjimo laikotarpis). Remiantis standartizuotu dažnių koeficientu manoma, kad piktybinių ligų atsiradimo dažnis yra panašus į anksčiau nustatytąjį dažnį pacientams, sergantiems su ANCA susijusiu vaskulitu.

Klinikiniame tyrime su vaikais nepastebėta jokių piktybinių navikų, kurių stebėjimo laikotarpis buvo iki 54 mėnesių.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

GPA / MPA Tyrimo 1 metu vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad širdies sutrikimų pasireiškimo dažnis buvo maždaug 273 atvejai šimtui paciento metų (95 % PI 149–470). Sunkių širdies sutrikimų pasireiškimo dažnis buvo 2,1 atvejo šimtui paciento metų (95 % PI 3–15). Dažniausiai pasireiškę sutrikimai buvo tachikardija (4 %) ir prieširdžių virpėjimas (3 %) (žr. 4.4 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

Gauta pranešimų apie užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromo (ULES) arba laikinos užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) atvejus, esant autoimuninėms būklėms. Jų požymiai ir simptomai buvo regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai ir pakitusi psichikos būklė kartu su hipertenzija ar be jos. ULES arba LULS diagnozė turi būti patvirtinta vaizdiniu smegenų tyrimu. Atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo atpažintų ULES ar LULS rizikos veiksnių, įskaitant pagrindinę paciento ligą, hipertenziją, imunosupresinį gydymą ir (arba) chemoterapiją.

Hepatito B suaktyvėjimas

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie keletą hepatito B suaktyvėjimo atvejų, kurių dalis pasibaigė mirtimi, granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, kurie vartojo rituksimabą.

Hipogamaglobulinemija

GPA ir MPA sergantiems bei rituksimabą vartojusiems pacientams (suaugusiems ir vaikams) nustatyta hipogamaglobulinemijos (žemiau apatinės normalių reikšmių ribos sumažėjusio IgA, IgG arba IgM kiekio) atvejų. Sumažėjus IgA, IgG arba IgM kiekiui, bendrasis infekcijų dažnis ir sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis nepadidėjo.

GPA / MPA Tyrimo 1, po 6 mėnesių rituksimabą vartojusių grupėje atitinkamai 27 %, 58 % ir 51 % suaugusiųjų pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą imunoglobulinų koncentracija buvo normali, nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, palyginus su 25 %, 50 % ir 46 % ciklofosfamido vartojusių pacientų.

GPA / MPA Tyrimo 2 duomenimis, visu tyrimo laikotarpiu nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų skirtumų tarp dviejų tiriamųjų grupių suaugusiųjų pacientų ir reikšmingai sumažėjusių bendrojo imunoglobulino, IgG, IgM ar IgA kiekių.

Klinikiniame tyrime su vaikais per visą tyrimo laikotarpį 3 iš 25 (12%) pacientų buvo pranešta apie hipogamaglobulinemijos atvejį, 18 pacientų (72%) buvo ilgą laiką (apibrėžiant kaip mažiausiai 4 mėnesius besitęsiantis Ig kiekio sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos) buvo nustatytas sumažėjęs IgG kiekis (iš kurių 15 pacientų taip pat ilgą laiką buvo sumažėjęs IgM kiekis). Trys pacientai buvo gydomi intraveniniu imunoglobulinu (IV-Ig). Remiantis ribotais duomenimis, negalima daryti tvirtų išvadų dėl to, ar ilgai trunkantis sumažėjęs IgG ir IgM kiekis padidino sunkios infekcijos riziką šiems pacientams. Ilgalaikio B ląstelių kiekio sumažėjimo pasekmės vaikams nėra žinomos.

Neutropenija

GPA / MPA Tyrimo 1 tyrimo duomenimis, 24 % rituksimabą (vieną gydymo kursą) vartojusių pacientų

ir 23 % ciklofosfamido vartojusių pacientų pasireiškė 3-jo ar didesnio sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutropenijos atvejų. Rituksimabą vartojusiems pacientams neutropenija nebuvo susijusi su nustatyto padidėjusiu sunkių infekcijų pasireiškimo dažniu.

GPA / MPA Tyrimo 2 duomenimis, visų sunkumo laipsnių neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo 0% rituksimabo vartojusių grupėje, lyginant su 5% dažniu azatioprinu gydytiems pacientams.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusių toksinės epidermio nekrozės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Paprastosios pūslinės gydymo patirtis

Bendrasis paprastosios pūslinės gydymo rituksimabo saugumo pobūdis yra pagrįstas pacientų iš 2 klinikinių tyrimų ir stebėjimų po vaistinio preparato registracijos duomenimis.

PV Tyrimo 1 (klinikinio tyrimo ML22196) ir PV Tyrimo 2 (klinikinio tyrimo WA29330) metu nustatyto saugumo savybių santrauka

Rituksimabo ir trumpalaikio, nedidelių gliukokortikoidų dozių vartojimo derinio saugumo savybių pobūdis gydant paprastąją pūsline sergančius pacientus buvo tirtas atliekant III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamąjį, daugiacentrį, atvirąjį tyrimą, į kurį buvo įtraukti 38 paprastąją pūsline (PP) sirgę pacientai, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas rituksimabas (PV Tyrimą 1). Atsitiktine tvarka rituksimabą vartojusiųjų grupei priskirtiems pacientams buvo skirta pradinė 1 000 mg intraveninė infuzija 1-ąją tyrimo dieną bei antroji 1 000 mg intraveninė infuzija 15-ąją tyrimo dieną. Palaikomosios 500 mg intraveninė dozės buvo paskirtos 12-ąjį ir 18-ąjį mėnesiais. Ligos atkryčio metu pacientams galėjo būti skirtos 1 000 mg vaistinio preparato dozės intraveninė (žr. 5.1 skyrių).

Atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto, dvigubai koduoto, veikliu palyginamuoju preparatu kontroliuoto, daugiacentrio klinikinio tyrimo PV Tyrimo 2, kuriuo buvo vertintas rituksimabo veiksmingumas ir saugumas, palyginant jį su mikofenolato mofetilu (MMF), vidutinio sunkumo ar sunkia PV sirgusiems pacientams, kuriems reikėjo geriamųjų kortikosteroidų, metu 67 PP sirgę pacientai ne ilgiau kaip 52 savaites buvo gydyti rituksimabu (pradinė 1 000 mg intraveninė dozė pirmąją tyrimo dieną ir antroji 1 000 mg intraveninė dozė 15-ąją tyrimo dieną, kartojant jas 24-ąją ir 26-ąją savaitėmis) (žr. 5.1 skyrių).

Rituksimabo saugumo savybių pobūdis PP sirgusiems pacientams buvo panašus į nustatytąjį pacientams, gydytiems pagal kitas patvirtintas autoimuninių ligų indikacijas.

PV Tyrimo 1 ir PV Tyrimo 2 arba stebėjimų po vaistinio preparato registracijos metu nustatyto nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

PV Tyrimo 1 ir PV Tyrimo 2 metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurių dažnis apibūdinamas kaip „dažnas“ arba „labai dažnas“, yra išvardytos 7 lentelėje. PV Tyrimo 1 metu nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo apibrėžtos kaip nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu rituksimabo vartojusių ir PP sirgusių pacientų grupėje, kai buvo nustatytas $\geq 2\%$ absoliutus pasireiškimo dažnio skirtumas tarp rituksimabo vartojusiųjų grupės ir įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupės iki 24-ojo mėnesio. Nė vienam PV Tyrimo 1 pacientui dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dalyvavimas šiame tyrime nebuvo nutrauktas. PV Tyrimo 2 metu nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo apibrėžtos kaip nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ gydymo rituksimabo grupės pacientų ir buvo įvertinti kaip susiję.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“, žiūrėkite išnašas.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusias rituksimabą vartojusiems paprastąją pūsline sirgusiems pacientams PV Tyrimo 1 metu (iki

24-ojo mėnesio) ir PV Tyrimo 2 metu (iki 52-osios savaitės) ar stebėjimo po pateikimo į rinką metu

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Herpes viruso infekcija Juostinė pūslelinė Burnos pūslelinė Konjunktyvitas Nosiaryklės uždegimas Burnos kandidozė Šlapimo takų infekcija	Sunki virusinė infekcija ¹
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Odos papiloma	
Psichikos sutrikimai	Persistuojantis depresinis sutrikimas	Didžioji depresija Dirglumas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys	
Širdies sutrikimai		Tachikardija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Viršutinės pilvo dalies skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Niežulys Dilgėlinė Odos sutrikimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Skeleto raumenų ir kaulų skausmas Sąnarių skausmas Nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Silpnumas Karščiavimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ²		
¹ Stebėtas po pateikimo į rinką. Taip pat žiūrėkite žemiau esantį skyrių „Infekcijos“. ² PV Tyrimo 1 metu su infuzija susijusios reakcijos apėmė simptomus, surinktus per kitą, po kiekvienos infuzijos, suplanuotą vizitą, ir nepageidaujamus reiškinius, atsirandančius infuzijos dieną ar kitą dieną po jos. Dažniausiai PV Tyrimo 1 metu pasitaikę su infuzija susijusios reakcijos simptomai / pasirenkamieji terminai buvo galvos skausmai, šaltkrėtis, padidėjęs kraujospūdis, pykinimas, astenija ir skausmas. Dažniausiai PV Tyrimo 2 metu pasitaikę su infuzija susijusios reakcijos simptomai / pasirenkamieji terminai buvo dusulys, eritema, padidėjęs prakaitavimas, karščio pylimas, hipotenzija /sumažėjęs kraujospūdis ir išbėrimas / niežintis išbėrimas.			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

PV Tyrimo 1 metu su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė dažnai (58%). Beveik visos su infuzija susijusios reakcijos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo. Pacientų, kuriems pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų, dalis buvo 29% (11 pacientų), 40% (15 pacientų), 13% (5 pacientai) ir 10% (4 pacientai) atitinkamai po pirmosios, antrosios, trečiosios ir ketvirtosios infuzijų. Nė vienas pacientui dėl pasireiškusių su infuzija susijusių reakcijų gydymas nebuvo nutrauktas. Su infuzija susijusių reakcijų simptomų pobūdis ir jų sunkumas buvo panašus kaip ir nustatytieji RA ir GPA ar MPA sirgusiems pacientams.

PV Tyrimo 2 metu daugiausia SISR pasireiškė atliekant pirmąją infuziją, o SISR dažnis mažėjo sulig kitomis infuzijomis: pirmosios infuzijos metu SISR pasireiškė 17,9 % pacientų, antrosios - 4,5 %,

trečiosios - 3 %, ketvirtosios - 3 % pacientų. 11 iš 15 pacientų, patyrusių bent vieną SISR, ji buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio. 4 iš 15 pacientų pasireiškė 3-iojo ar didesio laipsnio SIRS, dėl to jų gydymas rituksimabu buvo nutrauktas; trims iš šių keturių pacientų pasireiškė sunkios (gyvybei pavojingos) SISR. Sunkios SISR pasireiškė pirmosios (2 pacientams) arba antrosios (1 pacientui) infuzijos metu ir taikant simptominių gydymą išnyko.

Infekcijos

PV Tyrimo 1 metu 14 pacientų (37%) rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškė su vaistiniu preparatu susijusių infekcijų, lyginant su 15 pacientų (42%) įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupėje. Dažniausiai pasireiškusių infekcijų rituksimabą vartojusiems pacientams buvo paprastoji pūslelinė ir *herpes zoster*, bronchitas, šlapimo takų infekcija, grybelinė infekcija ir konjunktyvitas. Trims pacientams (8%) rituksimabą vartojusiųjų grupėje pasireiškė iš viso 5 sunkios infekcijos (*Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, infekcinė trombozė, tarpslankstelinis discitas, plaučių infekcija, stafilokokinis sepsis) ir vienam pacientui (3%) įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupėje pasireiškė sunki infekcija (*Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija).

PV Tyrimo 2 metu 42 (62,7 %) gydymo rituksimabu grupės pacientų susirgo infekcinėmis ligomis. Dažniausios gydymo rituksimabu grupėje pasireiškusių infekcijų buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosiaryklės uždegimas, burnos kandidozė ir šlapimo takų infekcija. Šeši (9 %) gydymo rituksimabu grupės pacientai patyrė sunkias infekcijas.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo pranešta apie rimtas virusines infekcijas pacientams, sergantiems PV, gydytiems rituksimabu.

Laboratoriniai nuokrypiai

PV Tyrimo 2 metu gydymo rituksimabu grupėje po infuzijos labai dažnai buvo stebimas laikinas limfocitų skaičiaus sumažėjimas, kurį sąlygojo periferinių T ląstelių populiacijos sumažėjimas, taip pat laikinas fosforo kiekio sumažėjimas. Buvo manoma, kad juos sukėlė premedikacija metilprednizolono infuzija į veną.

PV Tyrimo 2 metu dažnai buvo stebimas sumažėjęs IgG kiekis ir labai dažnai - sumažėjęs IgM kiekis; vis dėlto sunkių infekcijų rizikos padidėjimo dėl sumažėjusio IgG ar IgM kiekio įrodymų nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Atliekant žmonių klinikinius tyrimus didesnių dozių nei registruotos į veną leidžiamos rituksimabo farmacinės formos dozės vartojimo patirties yra nedaug. Didžiausia iki šiol žmonėms tirta į veną leidžiama rituksimabo dozė buvo 5 000 mg (2 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto), kuri vartota dozės didinimo tyrimo metu lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams. Jokių papildomų duomenų, susijusių su saugumu, nenustatyta.

Perdozavus vaisto, pacientams reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato infuziją ir šių pacientų būklę atidžiai stebėti.

Vartojant vaistą po registracijos gauta pranešimų apie penkis rituksimabo perdozavimo atvejus. Trimis atvejais apie jokių nepalankių poveikį nebuvo pranešta. Du atvejai, apie kuriuos pranešta, buvo tokie: į gripą panašūs simptomai po 1,8 g rituksimabo dozės vartojimo ir mirtinas kvėpavimo nepakankamumas po 2 g rituksimabo dozės vartojimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FA01.

Blitzima yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimabas specifiškai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neglikozilintu fosfoproteinu, esančiu ant pre-B ir subrendusių B limfocitų. Šio antigeno ekspresija vyksta > 95 procentuose visų ne Hodžkino limfomos B ląstelių.

CD20 būna ant normalių ir piktybinių B ląstelių, tačiau nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalių audinių. Susijungęs su antikūnu jis nepatenka į ląstelę ir neatsiskiria nuo ląstelės paviršiaus. CD20 necirkuliuoja plazmoje laisvo antigeno pavidalu, taigi nekonkuruoja dėl jungimosi su antikūnais.

Rituksimabo Fab domenai jungiasi su B limfocitų antigenu CD20, o Fc domenai gali pritraukti imuninių efektorių, sudarydamas sąlygas irti B ląstelėms. Galimi efektorių sukulto ląstelių irimo būdai yra nuo komplemento priklausomas citotoksinis poveikis (CDC) prisijungiant C1q ir nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksinis poveikis (ADCC), dalyvaujant vienam ar daugiau granulocitų, makrofagų ir NK ląstelių paviršiaus Fcγ receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdą.

Farmakodinaminis poveikis

Periferinių B ląstelių skaičius pasidaro mažesnis už normalų po pirmosios rituksimabo dozės. Nuo piktybinių kraujo ligų gydytų pacientų B ląstelių skaičius pradeda atsistatinėti po 6 mėnesių, o baigus gydymą paprastai grįžta į normalų lygį per 12 mėnesių, nors kai kuriems pacientams tai gali trukti ilgiau (atsistatymo laiko mediana yra iki 23 mėnesių po indukcinio gydymo). Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų periferiniame kraujyje artimiausias B ląstelių mažėjimas pastebimas po dviejų 1 000 mg rituksimabo infuzijų kas 14 dienų. Periferinių B ląstelių skaičius pradeda didėti nuo 24 savaitės, o daugumai pacientų populiacija atsinaujina po 40 savaičių tiek po gydymo vien rituksimabu, tiek jo deriniu su metotreksatu. Nedidelei pacientų daliai pasireiškė ilgalaikis periferinių B ląstelių sumažėjimas, kuris truko 2 metus ar ilgiau po paskutiniosios rituksimabo dozės vartojimo. GPA ir MPA sergantiems pacientams po dviejų kassavaitinių 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozių infuzijų periferinio kraujo B ląstelių skaičius sumažėjo iki < 10 ląstelių/μl ir daugeliui pacientų tokiam lygyje išliko iki 6 mėnesių vertinimo laikotarpio. Daugeliui pacientų (81 %) iki 12-ojo mėnesio nustatyti B ląstelių skaičiaus didėjimo požymiai, t.y., > 10 ląstelių/μl, o iki 18-ojo mėnesio šių pacientų dalis padidėjo iki 87 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Folikulinė limfoma

Monoterapija

Pradinis gydymas – keturios dozės kas savaitę

Atliekant pagrindinį tyrimą, 166 recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL sergantys pacientai keturias savaites buvo gydomi rituksimabu, lašinamu į veną kas savaitę po 375 mg/m². Bendrasis gydomasis atsakas (BGA) ketinamų gydyti pacientų grupėje (KGG) buvo 48 % (PI₉₅% 41–56 %): visiškas atsakas (VA) – 6 %, o dalinis atsakas (DA) – 42 %. Reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis vidutinis laikas iki progresavimo (VLP)

buvo 13,0 mėnesių. Analizuojant pogrupius nustatyta, kad BGA buvo didesnis, kai limfoma IWF B, C ir D histologinio potipio, palyginti su IWF A potipiu (BGA atitinkamai 58 % ir 12 %), kai didžiausias navikinis darinys < 5 cm skersmens, palyginti su > 7 cm (BGA 53 % ir 38 %), ir kai recidyvas jautrus chemoterapijai, palyginti su nejautriu (apibrėžiamu kaip gydomojo poveikio trukmė < 3 mėn.) (BGA 50 % ir 22 %). Pacientų, kuriems anksčiau buvo atliktas autologinis kaulų čiulpų persodinimas (AKČP), BGA – 78 %, o kuriems AKČP nebuvo atliktas – 43 %. Pacientų amžius, lytis, limfomos laipsnis, pradinė diagnozė, didelis navikas, LDH koncentracija ar nemazginis išplitimas statistiškai reikšmingos įtakos (pagal Fišerio tikslųjį testą) atsakui į rituksimabą neturėjo. Pastebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp atsako dažnumo ir kaulų čiulpų pažeidimo: kai kaulų čiulpai pažeisti, teigiamo atsako dažnumas buvo 40 %, kai nepažeisti, – 59 % ($p = 0,0186$). Šių duomenų nepatvirtino laipsniška logistinė regresinė analizė, pagal kurią nustatyti šie prognozės veiksniai: histologinis tipas, teigiamas bcl-2 prieš gydymą, atsparumas paskutinei chemoterapijai ir didelis navikas.

Pradinis gydymas – aštuonios dozės kas savaitę

Atliekant daugiacentrį nerandomizuotą tyrimą, 37 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, gydyti aštuoniomis rituksimabo dozėmis po 375 mg/m², lašinamomis į veną kas savaitę. BGA buvo 57 % [95 % pasikliautinis intervalas (PI) 41–73 %; VA 14 %, DA 43 %], reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis VLP – 19,4 mėnesio (nuo 5,3 iki 38,9 mėnesio).

Pradinis gydymas, didelis navikas – keturios dozės kas savaitę

Suvestiniais trijų tyrimų duomenimis, 39 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia didelių darinių (atskiri dariniai ≥ 10 cm skersmens) mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, gydyti keturiomis rituksimabo dozėmis po 375 mg/m², lašinamomis į veną kas savaitę. BGA buvo 36 % (PI₉₅% 21–51 %; VA 3 %, DA 33 %), reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis VLP – 9,6 mėnesio (nuo 4,5 iki 26,8 mėnesio).

Kartotinis gydymas – keturios dozės kas savaitę

Atliekant daugiacentrį nerandomizuotą tyrimą, 58 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba chemoterapijai atsparia mažo laipsnio arba folikuline B ląstelių NHL, kuriems ankstesnis rituksimabo kursas objektyviai kliniškai buvo veiksmingas, kartotinai gydyti keturiomis rituksimabo dozėmis po 375 mg/m², lašinamomis į veną kas savaitę. Trys pacientai anksčiau buvo gydyti dviem rituksimabo kursais, taigi atliekant šį tyrimą tai buvo jau trečiasis gydymo kursas. Du pacientai šio tyrimo metu buvo gydomi po du kartus. Pagal 60 kartotinio gydymo kursų rezultatus, BGA buvo 38 % (PI₉₅% 26–51 %; VA 10 %, DA 28 %), reaguojančių į gydymą pacientų grupėje prognozuojamasis VLP – 17,8 mėnesio (nuo 5,4 iki 26,6 mėnesio). Pastarasis rodiklis geresnis negu po ankstesnio rituksimabo kurso (12,4 mėnesio).

Pradinis gydymas derinant su chemoterapija

Atliekant atvirą randomizuotą tyrimą, 322 anksčiau negydyti pacientai, sergantys folikuline limfoma, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti vienu iš dviejų būdų: CVP chemoterapija – ciklofosfamidą po 750 mg/m², vinkristiną po 1,4 mg/m² (bet ne daugiau kaip 2 mg) pirmąją dieną ir prednizoloną po 40 mg/m² per parą pirmąją–penktąją dienomis kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba rituksimabą po 375 mg/m² kartu su CVP (R–CVP grupė). Rituksimabo buvo infuzuojama pirmąją kiekvieno gydymo ciklo dieną. Iš viso gydytas 321 pacientas (162 – R–CVP, 159 – CVP) ir analizuotas gydymo veiksmingumas. Stebėjimo trukmės mediana buvo 53 mėnesiai. R–CVP buvo aiškiai pranašesnis už CVP pagal pagrindinę vertinamąją baigtį – laiką iki gydymo veiksmingumo išnykimo (atitinkamai 27 ir 6,6 mėnesio, $p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Dalis pacientų, kurių navikas reagavo į gydymą (VA, VAu, DA), R–CVP grupėje buvo daug didesnė (80,9 %) negu CVP grupėje (57,2 %, $p < 0,0001$ chi kvadrato būdu). Gydymas R–CVP reikšmingai pailgino laiką iki ligos progresavimo arba mirties, palyginti su gydymu CVP – atitinkamai 33,6 mėnesio ir 14,7 mėnesio ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą). Atsako trukmės mediana R–CVP grupėje buvo 37,7 mėnesio, o CVP grupėje – 13,5 mėnesio ($p < 0,0001$ pagal *log-rank* testą).

Bendrojo išgyvenimo skirtumas tarp gydymo grupių parodė reikšmingą klinikinį skirtumą ($p = 0,029$ pagal *log-rank* testą, stratifikuotą pagal centrą): po 53 mėnesių R–CVP grupėje išgyveno 80,9 %, o CVP grupėje – 71,1 % pacientų.

Kitų trijų atsitiktinės atrankos tyrimų, kuriuos atliekant rituksimabas buvo derinamas ne su CVP, o kitokiais chemoterapijos būdais (CHOP, MCP, CHVP/interferonas- α), rezultatai taip pat parodė reikšmingą atsako dažnio, nuo laiko priklausomų parametrų ir bendrojo išgyvenimo pagerėjimą. Pagrindiniai visų keturių tyrimų rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

8 lentelė. Pagrindiniai suminiai keturių III fazės atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai folikulinės limfomos gydymo rituksimabu kartu su skirtingais chemoterapijos būdais vertei nustatyti

Tyrimas	Gydymas, n	Stebėjimo trukmės mediana, mėnesiai	Bendrasis atsakas, %	Visiškas atsakas, %	Vidutinis LIVI/IBP/IBI, mėnesiai	BI dažnis, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Vidutinis LIP: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 mėn. 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Vidutinis LIVI: 2,6 metų Nepasiektas P < 0,001	18 mėn. 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Vidutinis IBP: 28,8 Nepasiektas P < 0,0001	48 mėn. 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Vidutinis IBI: 36 Nepasiektas P < 0,0001	42 mėn. 84 91 p = 0,029

IBI – išgyvenimas be įvykio

LIP – laikas iki progresavimo arba mirties IBP – išgyvenimas be progresavimo

LIVI – laikas iki gydymo veiksmingumo išnykimo BI dažnis – išgyvenimo dažnis analizės laikotarpiu

Palaikomasis gydymas

Anksčiau negydyta folikulinė limfoma

Atliekant prospektyvų atvirą tarptautinį daugiacentrį III fazės tyrimą, tyrėjų pasirinkimu 1 193 anksčiau negydyta toli pažengusia folikuline limfoma sergantys pacientai buvo gydomi indukcinė terapija R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) arba R-FCM (n = 44). Iš viso 1 078 pacientų indukcinis gydymas buvo veiksmingas; iš jų 1 018 atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į palaikomojo gydymo rituksimabu (n = 505) arba stebėjimo (n = 513) grupes. Abi grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinius duomenis ir ligos būklę. Palaikomojo gydymo rituksimabu būdas: viena rituksimabo infuzija po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Buvo atlikta iš anksto apibrėžta pirminė duomenų analizė praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 25 mėn. po atsitiktinio suskirstymo. Analizės metu nustatyta, kad anksčiau negydytos folikulinės limfomos palaikomasis gydymas rituksimabu kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinę vertinamąją baigtį (angl. *primary endpoint*) – tyrėjo įvertintą išgyvenimą be progresavimo (IBP), palyginti su stebėjimu (9 lentelė).

Pirminės analizės metu taip pat buvo nustatyta reikšminga palaikomojo gydymo rituksimabu nauda pagal antrines vertinamąsias baigtis (angl. *secondary endpoints*): išgyvenimą be įvykio (IBI), laiką iki kito limfomos gydymo (LIKLG), laiką iki kitos chemoterapijos (LIKC) ir bendrąjį atsako dažnį (BAD) (9 lentelė).

Šiame klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų ilgesnio stebėjimo laikotarpio (kurio trukmės mediana buvo 9 metai) duomenys patvirtino ilgalaikę palaikomojo gydymo rituksimabo naudą šiems

rodikliams: IBP, IBI, LIKLG bei LIKC (9 lentelė).

9 lentelė. Palaikomojo gydymo rituksimabu veiksmingumo rezultatų apžvalga, palyginti su stebėjimu, įvertinus duomenis protokole apibrėžtos pirminės analizės metu ir po stebėjimo laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 9 metai (galutinės analizės metu)

	Pirminė analizė (stebėjimo mediana: 25)		Galutinė analizė (stebėjimo mediana: 9.0 metų)	
	Stebėjimas N = 513	rituksimabo N = 505	Stebėjimas N = 513	rituksimabo N = 505
Pagrindinė vertinamoji baigtis Išgyvenimas be progresavimo (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	4,06 metų	10,49 metų
	< 0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50		< 0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39 %	
Antrinė vertinamosios baigtys Bendras išgyvenimas (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	NP	NP
	0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11		0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6 %	
Išgyvenimas be įvykio (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	38 mėnesiai	NP	4,04 metų	9,25 metų
	< 0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46		< 0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36 %	
LIKLG (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	6,11 metų	NP
	0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39		< 0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	
LIKC (mediana) <i>log-rank</i> p reikšmė rizikos santykis (95 % PI) rizikos sumažėjimas	NP	NP	9,32 metų	NP
	0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40		0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	
Bendras atsako dažnis* <i>chi</i> -kvadrato testo p reikšmė šansų santykis (95 % PI)	55 %	74 %	61 %	79 %
	< 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)		< 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Visiško atsako (VA/VAu) dažnis* <i>chi</i> -kvadrato testo p reikšmė šansų santykis (95 % PI)	48 %	67 %	53 %	72 %
	< 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)		< 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	

* Palaikomojo gydymo arba stebėjimo pabaigoje; galutinės analizės rezultatai pagrįsti stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 73 mėnesiai, duomenimis.

NP – nepasiektas klinikinio stebėjimo pabaigoje; LIKC – laikas iki kitos chemoterapijos; LIKLG – laikas iki kito limfomos gydymo.

Nustatyta pastovi palaikomojo gydymo rituksimabu nauda visuose iš anksto apibrėžtuose tirtuose pogrupiuose: pagal lytį (vyrai, moterys), amžių (< 60 metų, ≥ 60 metų), FLIPI (angl. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) balą (≤ 1, 2 arba ≥ 3), indukcinį gydymą (R-CHOP, R-CVP arba R-FCM) ir nepriklausomai nuo atsako į indukcinį gydymą (VA, VAu arba DA). Palaikomojo gydymo naudos tiriamosios analizės duomenimis, senyviems pacientams (> 70 metų) poveikis buvo mažesnis, tačiau tiriamoji grupė buvo maža.

Recidyvuojanti ar atspari folikulinė limfoma

Atliekant prospektyvų atvirą tarptautinį daugiacentrį III fazės tyrimą, 465 pacientai, sergantys recidyvavusia ar gydymui atsparia folikuline limfoma, pirmojoje fazėje atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: pagal CHOP schemą (ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną, prednizoloną; n = 231) arba rituksimabu ir CHOP (R-CHOP; n = 234). Abi gydymo grupės buvo gerai suderintos pagal pradinius duomenis ir ligos būklę. 334 pacientai, kuriems po

indukcinės terapijos įvyko visiška arba dalinė remisija, antrojoje fazėje atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į palaikomojo gydymo rituksimabu (n = 167) arba stebėjimo grupę (n = 167). Palaikomojo gydymo rituksimabu būdas: viena rituksimabo infuzija po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas 3 mėnesius iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip dvejus metus.

Galutinei veiksmingumo analizei imti visi pacientai, atsitiktinai suskirstyti į grupes abiejose tyrimo dalyse. Po stebėjimo laiko, kurio mediana 31 mėn., recidyvuojančia ar gydymui atsparia folikuline limfoma sergančių pacientų, indukcijos fazėje gydytų pagal R-CHOP schemą, būklė žymiai pagerėjo, palyginti su gydytų pagal CHOP schemą (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Indukcijos fazė: gydymo pagal CHOP ir R-CHOP schemas veiksmingumo palyginimas (stebėjimo trukmės mediana – 31 mėnuo)

	CHOP	R-CHOP	p reikšmė	Rizikos sumažėjimas ¹⁾
Pirminis veiksmingumas				
BA ²⁾	74 %	87 %	0,0003	ND
VA ²⁾	16 %	29 %	0,0005	ND
DA ²⁾	58 %	58 %	0,9449	ND

¹⁾ Įverčiai apskaičiuoti pagal rizikos santykį

²⁾ Paskutinis naviko atsakas, įvertintas tyrėjo. Pirminis statistinis atsako testas buvo trendo testas, lyginant VA su DA ir su atsako nebuvimu (p < 0,0001).

Santrumpos: ND – nėra duomenų; BA – bendrasis atsakas; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas

Pacientų, suskirstytų palaikomojo gydymo fazei, stebėjimo laiko mediana buvo 28 mėnesiai, skaičiuojant nuo suskirstymo laiko. Palaikomasis gydymas rituksimabu kliniškai svarbiai ir statistiškai reikšmingai pagerino pagrindinį galutinį įvertį – IBP (laiką nuo palaikomojo gydymo pradžios iki atkryčio, ligos progresavimo arba mirties), palyginti su vien stebėjimu (p < 0,0001 pagal *log-rank* testą). IBP mediana palaikomojo gydymo rituksimabu grupėje buvo 42,2 mėnesio, o stebimojoje grupėje – 14,3 mėnesio. Cox regresijos analizės duomenimis, palaikomasis gydymas rituksimabu ligos progresavimo ar mirties riziką sumažino 61 %, palyginti su stebėjimu (95 % PI 45 %–72 %). Kaplan–Meier būdu nustatytas dažnis be progresavimo po 12 mėnesių palaikomojo gydymo rituksimabu grupėje buvo 72 %, o stebimojoje grupėje – 57 %. Bendrojo išgyvenamumo analizė patvirtino reikšmingą palaikomojo gydymo rituksimabu naudą, palyginti su vien stebėjimu (p = 0,0039 pagal *log-rank* testą). Palaikomasis gydymas rituksimabu mirties riziką sumažino 56 % (95 % PI 22 %–75 %).

11 lentelė. Palaikomojo gydymo fazė: gydymo rituksimabu ir stebėjimo veiksmingumo rezultatai (stebėjimo laiko mediana – 28 mėnesiai)

Veiksmingumo rodmuo	Vidutinis laikas iki įvykio (mėnesiais) pagal Kaplan–Meier įvertį			Rizikos sumažėjimas
	Stebėjimas (N = 167)	Rituksimabas (N = 167)	Log-rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Bendrasis išgyvenimas	NP	NP	0,0039	56 %
Laikas iki naujo limfomos gydymo	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Išgyvenimas be ligos ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Pograpių analizė IBP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
VA	14,3	52,8	0,0008	64 %
DA	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
BI				
CHOP	NP	NP	0,0348	55 %

R-CHOP	NP	NP	0,0482	56 %
--------	----	----	--------	------

NP – nepasiekta; ^a tinka tik pacientams, kuriems gautas VA

Palaikomojo gydymo rituksimabu nauda patvirtinta visuose tirtuose pogrupiuose, nepriklausomai nei nuo indukcijos schemos (CHOP ar R-CHOP), nei nuo atsako į indukcinį gydymą laipsnio (VA ar DA) (11 lentelė). Palaikomasis gydymas rituksimabu reikšmingai pailgino vidutinį IBP tiek po veiksmingo indukcinio gydymo pagal CHOP schemą (vidutinis IBP 37,5 mėnesio, palyginti su 11,6 mėnesio, $p < 0,0001$), tiek pagal R-CHOP indukcinę schemą (vidutinis IBP 51,9 mėnesio, palyginti su 22,1 mėnesio, $p = 0,0071$). Nors pogrupiai buvo nedideli, palaikomasis gydymas rituksimabu buvo aiškiai naudingas bendrojo išgyvenimo požiūriu tiek po veiksmingo gydymo pagal CHOP schemą, tiek pagal R-CHOP schemą, tačiau šiems rezultatams patvirtinti reikia ilgesnio stebėjimo.

Suaugusiųjų difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

Atliekant randomizuotą nekoduotą tyrimą, 399 anksčiau negydyti senyvi pacientai (nuo 60 iki 80 metų), sergantys difuzine didelių B ląstelių limfoma, buvo gydomi pagal standartinę CHOP schemą: ciklofosfamidą po 750 mg/m², doksorubiciną po 50 mg/m², vinkristiną po 1,4 mg/m² (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizoloną po 40 mg/m² per parą pirmą–penktą dienomis kas tris savaites, iš viso aštuoniais ciklais, arba rituksimabu po 375 mg/m² kartu su CHOP (R-CHOP). Rituksimabo infuzija buvo daroma pirmąją gydymo ciklo dieną.

Galutinai veiksmingumas buvo vertinamas pagal visų randomizuotų pacientų gydymo rezultatus (197 – gydytų pagal CHOP, 202 – pagal R-CHOP schemą). Pacientai buvo stebimi vidutiniškai 31 mėnesį. Abi pacientų grupės buvo gana tolygios pagal pradinį ligos požymius ir pacientų būklę. Galutinė analizė patvirtino, kad gydant pagal R-CHOP schemą kliniškai ir statistiškai reikšmingai pailgėjo išgyvenimas be svarbių įvykių (tai pirminis veiksmingumo rodiklis; svarbiais įvykiais buvo laikoma mirtis, limfomos recidyvas arba progresavimas, taip pat pradėtas naujas limfomos gydymo būdas) ($p = 0,0001$). Kaplan–Meier būdu įvertintas vidutinis laikas be svarbių įvykių R-CHOP gydymo grupėje buvo 35 mėnesiai, o CHOP grupėje – 13 mėnesių, t. y., rizika sumažėjo 41 %. Po 24 mėnesių bendrasis R-CHOP grupės pacientų išgyvenimas buvo 68,2 %, o CHOP grupės – 57,4 %. Tolesnė bendrojo išgyvenimo analizė vidutiniškai po 60 mėnesių stebėjimo patvirtino palankų R-CHOP poveikį, palyginti su CHOP ($p = 0,0071$), – rizika sumažėjo 32 %.

Visų antrinių rodiklių (atsako dažnumo, išgyvenimo be ligos progresavimo, išgyvenimo be ligos, atsako trukmės) analizė patvirtino R-CHOP gydymo veiksmingumą, palyginti su CHOP. Visiško atsako dažnumas po 8 ciklų R-CHOP grupėje buvo 76,2 %, o CHOP grupėje – 62,4 % ($p = 0,0028$). Ligos progresavimo rizika sumažėjo 46 %, recidyvo rizika – 51 %.

Visuose pacientų pogrupiuose (pagal lytį, amžių, IPI atsižvelgiant į amžių, Ann Arbor stadiją, ECOG, β_2 -mikroglobulino, LDH, albumino koncentraciją, B simptomus, naviko dydį, židinius ne limfmazgiuose, kaulų čiulpų pažeidimą) išgyvenimo be svarbių įvykių ir bendrojo išgyvenimo rizikos santykis (R-CHOP, palyginti su CHOP) buvo atitinkamai mažesnis kaip 0,83 ir 0,95. Pagal IPI atsižvelgiant į amžių, pagerėjo tiek didelės, tiek mažos rizikos pacientų ligos baigtis.

Klinikinių laboratorinių tyrimų duomenys

Ištyrus 67 pacientus antikūnų prieš pelių baltymus (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus antikūnų prieš vaistinį preparatą (ADA) rasta 1,1 % pacientų (4 pacientams).

Lėtinė limfocitinė leukemija

Atliekant du atvirus atsitiktinių imčių tyrimus, iš viso 817 iki tol negydytų LLL sergančių pacientų ir 552 pacientai, sergantys recidyvuojančia/ atsparia LLL, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į FC chemoterapijos (fludarabino po 25 mg/m² ir ciklofosfamido po 250 mg/m² 1–3 dienomis) ir rituksimabo kartu su FC (R-FC) grupes; FC chemoterapiją sudarė 6 ciklai kas 4 savaites. Rituksimabas pirmojo ciklo metu buvo dozuojamas po 375 mg/m² vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m² pirmąją kiekvieno kito gydymo ciklo dieną. Pacientai, kurie prieš tai buvo gydyti monokloniniais antikūnais arba jų liga buvo atspari (nepasiekta bent 6 mėnesių dalinė remisija)

fludarabinui ar bet kuriam nukleozidų analogui, buvo pašalinti iš tyrimo. Išanalizuotas 810 pacientų (403 R–FC ir 407 FC grupės) pagrindinio gydymo tyrimo (12a ir 12b lentelės) ir 552 pacientų (276 R–FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia ar atsparia LLL (13 lentelė), gydymo veiksmingumas.

Atliekant pagrindinį tyrimą, po 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos išgyvenimo be ligos progresavimo mediana R–FC grupėje buvo 55 mėnesiai, o FC grupėje – 33 mėnesiai ($p < 0,0001$ pagal *log-rank*). Bendrojo išgyvenimo analizė rodė reikšmingai geresnius gydymo R–FC rezultatus, lyginant su chemoterapija vien FC ($p = 0,0319$ pagal *log-rank*) (žr. 12a lentelę). Nauda IBP atžvilgiu buvo pastoviai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A–C) (žr. 12b lentelę).

12a lentelė. Pagrindinis lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas, gydymo rituksimabu plius FC, palyginti su gydymu vien FC – 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės mediana

Veiksmingumo rodmuo	Laiko iki įvykio mediana pagal Kaplan–Meier įvertį (mėnesiais)			Rizikos sumažėjimas
	FC (N = 409)	R–FC (N = 408)	Log–rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Bendras išgyvenimas	NP	NP	0,0319	27 %
Išgyvenimas be įvykio	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Atsako (VA, nDA ar DA) dažnis	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	nevertinama
VA dažnis	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	nevertinama
Atsako trukmė*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Išgyvenimas be ligos (IBL) **	48,9	60,3	0,0520	31 %
Laikas iki naujo gydymo	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Atsako dažnio ir VA dažnio analizei naudotasi chi kvadrato testu. NP – nepasiekta

* Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA, nVA ar DA

** Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA

12b lentelė. Pirmaeilis lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas, išgyvenimo be ligos progresavimo pagal binet stadijas šansų santykis (ITT) – 48,1 mėnesio stebėjimo trukmės mediana

Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	Pacientų skaičius		Šansų santykis (95 % PI)	p reikšmė (nekoreguotas Wald testas)
	FC	R–FC		
Binet stadija A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadija B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet stadija C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

PI – pasikliautinis intervalas

Recidyvuojančios ar gydymui atsparios LLL tyrimo duomenimis, pagrindinio galutinio įvertio – išgyvenimo be ligos progresavimo – mediana R–FC grupėje buvo 30,6 mėnesio, o FC grupėje – 20,6 mėnesio ($p = 0,0002$, pagal *log-rank* testą). Beveik visų pacientų pogrupių IBP, atsižvelgiant į pradinę ligos riziką, buvo geresnis. Nedidelis ir nereikšmingas bendrojo išgyvenimo pagerėjimas buvo pastebėtas R–FC grupėje, palyginti su FC grupe.

13 lentelė. Recidyvuojančios ar atsparios lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas – gydymo rituksimabu plus FC, palyginti su gydymu vien FC, veiksmingumo rezultatų apžvalga (stebėjimo trukmės mediana – 25,3 mėnesio)

Veiksmingumo rodmuo	Laiko iki įvykio mediana pagal Kaplan–Meier įvertį (mėnesiais)			Rizikos sumažėjimas
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Bendras išgyvenimas	51,9	NP	0,2874	17 %
Išgyvenimas be įvykio	19,3	28,7	0,0002	36 %
Atsako (VA, nDA ar DA) dažnis	58,0 %	69,9 %	0,0034	nevertinama
VA dažnis	13,0 %	24,3 %	0,0007	nevertinama
Atsako trukmė*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Išgyvenimas be ligos (IBL) **	42,2	39,6	0,8842	–6 %
Laikas iki naujo LLL gydymo	34,2	NP	0,0024	35 %

Atsako dažnio ir VA dažnio analizei naudotasi chi kvadrato testu. NP – nepasiekta

* Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA, nVA ar DA

** Taikoma tik pacientams, kuriems buvo VA

Kitų papildomų tyrimų rezultatai, vartojant rituksimabą kartu su kitais chemoterapijos būdais (įskaitant CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiną ir kladribiną) pacientams, sergantiems anksčiau negydyta ir (arba) recidyvuojančia ar atsparia LLL, taip pat parodė didelį bendrojo atsako dažnį ir dažnesnį IBP, nors ir su nežymiai didesniu toksiskumu (ypač mielotoksiskumu). Šie tyrimai remia rituksimabo vartojimą kartu su chemoterapija.

Maždaug 180 pacientų, anksčiau gydytų rituksimabu, duomenys parodė klinikinę naudą (įskaitant VA) ir remia kartotinį gydymą rituksimabu.

Vaikų populiacija

Atliktas daugiacentris, atvirasis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu vaikams, sirgusiems anksčiau negydyta pažengusios stadijos CD20 teigiama DDBLL/BL/ÜBLL/BPL, buvo skiriama vien *Lymphome Malin B* (LMB) chemoterapija (kortikosteroidais, vinkristinu, ciklofosfamidą, didelių dozių metotreksatu, citarabinu, doksorubicinu, etopozidu ir trijų vaistinių preparatų [metotreksato, citarabino bei kortikosteroido] derinį leidžiant į povoratinklinę ertmę) arba ši chemoterapija buvo skiriama kartu su rituksimabu. Pažengusios stadijos liga apibrėžiama kaip III stadijos su nustatytu padidėjusiu LDH aktyvumu („padidėjęs B rodmuo“, kai LDH aktyvumas daugiau kaip du kartus viršija įstaigoje nustatytą viršutinę normos ribą suaugusiems [$> N \times 2$]) arba bet kurios IV stadijos liga, arba B-ÜL. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba LMB chemoterapija, arba ši chemoterapija kartu su šešiomis rituksimabo 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozių infuzijomis į veną (po dvi infuzijas kiekvieno iš dviejų indukcijos kursų metu ir po vieną infuziją kiekvieno iš dviejų konsolidacijos kursų metu) pagal LMB gydymo schemą. Į veiksmingumo duomenų analizę buvo įtraukti iš viso 328 į tyrimą randomizuoti pacientai, iš jų vienas jaunesnis nei 3 metų pacientas buvo gydytas rituksimabo ir LMB chemoterapijos deriniu.

Abiejų tiriamųjų grupių, LMB (LMB chemoterapijos) ir R-LMB (LMB chemoterapijos kartu su rituksimabu), pacientų pradinės ypatybės buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana LMB šakoje ir R-LMB šakoje buvo atitinkamai 7 metai ir 8 metai. Maždaug pusė pacientų buvo priskirti B grupei (50,6 % LMB šakoje ir 49,4 % R-LMB šakoje), 39,6 % pacientų abejose šakose buvo priskirti C1 grupei, o 9,8 % ir 11,0 % pacientų atitinkamai LMB šakoje ir R-LMB šakoje buvo priskirti C3 grupei. Remiantis *Murphy* stadijų apibrėžimu, daugeliui pacientų buvo nustatyta arba BL III stadija (45,7 % LMB šakoje ir 43,3 % R-LMB šakoje), arba B-ÜL, kai nebuvo nustatytas išplitimas CNS (21,3 % pacientų LMB šakoje ir 24,4 % R-LMB šakoje). Mažiau kaip pusei pacientų (45,1 % abejose tiriamosiose šakose) nustatytas ligos išplitimas kaulų čiulpuose, o daugeliui pacientų (72,6 % LMB šakoje ir 73,2 % R-LMB šakoje) nebuvo nustatytas išplitimas CNS. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimo be įvykio (IBI) rodmuo, kai įvykis buvo apibrėžiamas kaip ligos progresavimas, recidyvas, antrojo piktybinio naviko, mirties dėl bet kokios priežasties pasireiškimas arba atsako nebuvimas (pastarasis buvo nustatomas aptikus likusių gyvybingų ląstelių po antrojo CYVE

kurso), priklausomai nuo to, kuris įvykis pasireiškė anksčiausiai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir VR (visiškos remisijos) rodmenys.

Iš anksto numatytos tarpinės duomenų analizės, atliktos tuomet, kai stebėjimo trukmės mediana buvo maždaug 1 metai, rezultatai rodo kliniškai reikšmingą pagrindinės vertinamosios baigties IBĮ rodmenų pagerėjimą R-LMB šakoje, kai apskaičiuotasis 1 metų trukmės IBĮ dažnis buvo 94,2 % (95 % PI 88,5-97,2 %) R-LMB šakoje, lyginant su 81,5 % dažniu (95 % PI 73,0-87,8 %) LMB šakoje, o koreguotasis Cox RS buvo lygus 0,33 (95 % PI 0,14-0,79). Remiantis šiais rezultatais ir rekomendavus Nepriklausomam duomenų stebėjimo komitetui (angl. *Independent data monitoring committee, IDMC*), tyrimo atsitiktinė atranka buvo nutraukta, o LMB šakos pacientams buvo leista pakeisti tiriamąją grupę ir jiems buvo galima toliau skirti rituksimabą.

Pagrindinė veiksmingumo duomenų analizė buvo atlikta 328 į tyrimą randomizuotiems pacientams, kurių būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 3,1 metų. Analizės rezultatai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Pagrindinių veiksmingumo duomenų rezultatų apžvalga (ITT populiacija)

Analizės rodmuo	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
IBĮ	28 įvykiai	10 įvykių
	Vienakrypčio <i>log-rank</i> testo p reikšmė 0,0006	
	Koreguotasis Cox RS 0,32 (90 % PI: 0,17; 0,58)	
3 metų trukmės IBĮ rodmenų dažnis	82,3 % (95 % PI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 % PI: 89,1 %; 96,7 %)
BI	20 mirčių	8 mirtys
	Vienakrypčio <i>log-rank</i> testo p reikšmė 0,0061	
	Koreguotasis Cox modelio RS 0,36 (95 % PI: 0,16; 0,81)	
3 metų trukmės BI rodmenų dažnis	87,3 % (95 % PI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % PI: 90,5 %; 97,5 %)
VR dažnis	93,6 % (95 % PI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % PI: 88,8 %; 97,2 %)

Pagrindinė veiksmingumo duomenų analizė parodė pagerėjusį IBĮ rodmenį skiriant rituksimabo derinį su LMB chemoterapija, lyginant su vien LMB chemoterapijos poveikiu, kai atlikus Cox regresinę analizę ir duomenis koregavus pagal nacionalines grupes, histologinius pokyčius ir terapines grupes IBĮ rodmenų RS buvo lygus 0,32 (90 % PI 0,17-0,58). Nors ir didelių klinikinį atsaką pasiekusių pacientų skaičiaus skirtumų tarp šių dviejų gydymo grupių nebuvo, naudingas rituksimabo derinio su LMB chemoterapija poveikis taip pat buvo nustatytas analizuojant antrinę vertinamąją baigtį BI rodmenį, kai BI rodmenų RS buvo lygus 0,36 (95 % PI 0,16-0,81).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su visais folikuline limfoma ir lėtine limfocitine leukemija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais, o taip pat vaikų nuo gimimo iki < 6 mėnesių amžiaus, sergančių CD20 teigiama difuzine didelių B ląstelių limfoma, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Reumatoidinio artrito gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rituksimabo veiksmingumas ir saugumas mažinant reumatoidinio artrito simptomus ir požymius, kai gydymas NNF inhibitoriais buvo nepakankamai veiksmingas, nustatytas pagrindiniu atsitiktinės atrankos kontroliuojamuoju dvigubai koduotu daugiacentriu tyrimu (I tyrimas).

Atliekant I tyrimą buvo ištirta 517 pacientų, kurių gydymas vienu ar daugiau NNF inhibitorių kursų buvo nepakankamai veiksmingas arba netoleruojamas. Atrinkti pacientai, sergantys aktyviu reumatoidiniu artritu, nustatyti pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ACR) kriterijus. Rituksimabas du kartus infuzuotas į veną 15 dienų intervalu. Pacientams buvo skirtos dvi 1 000 mg rituksimabo infuzijos į veną arba placebo kartu su metotreksatu. Visi pacientai 2–7 dienomis po pirmosios infuzijos papildomai vartojo po 60 mg prednizono, o 8–14 dienomis – po 30 mg prednizono. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems pasireiškė ACR20 atsakas 24–ąją savaitę. Po 24-osios savaitės pacientai buvo stebimi atokiosioms baigtims įvertinti, įskaitant rentgenografinį tyrimą 56–ąją ir 104–ąją savaitę. Per tą laiką, tarp 24-osios ir 56-osios savaitės, 81 % pacientų iš pradinės placebo grupės buvo gydomi rituksimabu pagal atvirą pailginto tyrimo protokolą.

Ligonijų, sergančių pradinio artritu (ligonijų, anksčiau negydytų metotreksatu, ir ligonijų, kurių gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas, tačiau kurie dar nebuvo gydyti NNF–alfa inhibitoriais), rituksimabo tyrimai atitiko pagrindines vertinamąsias baigtis. Šiuos ligonius gydyti rituksimabu nėra indikacijų, kadangi ilgo gydymo rituksimabu saugumo duomenų nepakanka, ypač atsižvelgiant į piktybinių ligų ir PDL pavojų.

Baigtys pagal ligos aktyvumą

Rituksimabas, vartojamas su metotreksatu, žymiai padidino dalį pacientų, kurių būklės vertinimas ACR balais pagerėjo bent 20 %, palyginti su pacientais, gydytais vien metotreksatu (15 lentelė). Visų plėtos tyrimų duomenimis, pacientų gydymo nauda buvo panaši – nepriklausė nuo amžiaus, lyties, kūno paviršiaus ploto, rasės, ankstesnio gydymo kursų skaičiaus ar ligos būklės.

Kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas taip pat pastebėtas pagal visus atskirus ACR atsako komponentus [jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, negalios indekso balus (HAQ), skausmo įvertinimą ir C reaktyvųjų baltymą (mg/dL)].

15 lentelė. Klinikinis atsakas pirminės vertinamosios baigties analizės metu, I tyrimo duomenimis (ketinimo gydyti populiacija)

	Baigtys†	Placebas+MTX	Rituksimabas +MTX (2 x 1 000 mg)
I tyrimas		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Atsakas pagal EULAR (geras arba vidutinis)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	DAS taškų pokyčio vidurkis	–0,34	–1,83***

† Atsakas 24–ąją savaitę

Reikšmingas skirtumas palyginus su placebo + MTX pirminio baigčių vertinimo metu: *** $p \leq 0,0001$

Ligos aktyvumas balais (DAS28) reikšmingai daugiau sumažėjo ligoniams, gydytiems rituksimabo ir metotreksato deriniu, palyginti su pacientais, gydytais vien metotreksatu (15 lentelė). Panašiai, visų tyrimų duomenimis, geras arba vidutinis atsakas pagal Europos lygos prieš reumatą (EULAR) kriterijus buvo reikšmingai dažnesnis rituksimabo ir metotreksato deriniu gydytiems pacientams, palyginti su gydytais vien metotreksatu (15 lentelė).

Rentgenografinis atsakas

Sąnarių struktūros pažeidimas buvo vertinamas rentgenografiškai ir išreiškiamas modifikuoto bendrojo Sharp balo (mBSB) ir jo sudedamųjų dalių – erozijos balo ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo balo – pokyčiais.

I–ajame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo pakankamo atsako į gydymą vienu ar keliais

naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais arba kurie tokio gydymo netoleravo ir kuriems buvo skirta rituksimabo ir metotreksato derinio. Šioje ligonių grupėje rentgenografinių progresavimo požymių po 56 savaičių buvo reikšmingai mažiau, negu pacientų, iš pradžių gydytų vien metotreksatu, grupėje. 81 % pacientų, pradėtų gydyti vien metotreksatu, papildomai gydyti rituksimabu nuo 16 iki 24 savaitės kaip pagalbine priemone arba iki 56 savaitės – pratęstame tyrime. Be to, didesnei daliai pacientų, pradėtų gydyti rituksimabu ir metotreksatu, per 56 savaites nebuvo jokio erozijų progresavimo (16 lentelė).

16 lentelė. Rentgenografinės baigtys po vienerių metų (modifikuota ketinimo gydyti populiacija)

	Placebas+MTX	Rituksimabas +MTX 2 × 1 000 mg
I tyrimas	(n = 184)	(n = 273)
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio:		1,01*
Modifikuotas bendrasis balas pagal Sharp	2,30	
Erozijų balas	1,32	0,60*
Šąnarinio tarpo susiaurėjimo balas	0,98	0,41**
Dalis pacientų, kuriems nebuvo rentgenologinių pokyčių	46 %	53 %, NR
Dalis pacientų, kuriems nebuvo erozinių pokyčių	52 %	60 %, NR

I tyrime 150 pacientų, iš pradžių paskirtų gydytis placebu + MTX, per vienerius metus gavo bent vieną rituksimabo + MTX kursą

* p < 0,05, ** p < 0,001; NR – nereikšmingas skirtumas

Lėtesnis sąnarių pažeidimo progresavimas išliko ilgą laiką. I tyrimo metu atlikta rentgenografinė analizė parodė, kad ligoniams, kurie buvo gydyti rituksimabu kartu su metotreksatu, praėjus 2 metams sąnarių struktūros pažeidimo progresavimas buvo reikšmingai mažesnis, o ligonių dalis, kuriems sąnarių pažeidimas per 2 metus neprogresavo, reikšmingai didesnė, palyginti su ligoniais, gydytais vien tik metotreksatu.

Baigtys pagal fizinę funkciją ir gyvenimo kokybę

Gydant rituksimabu, palyginti su gydymu vien metotreksatu, reikšmingai sumažėjo pacientų negalios indeksas (HAQ–DI) ir nuovargio (FACIT–Fatigue) balų suma. Procentas rituksimabu gydytų ligonių, kuriems nustatytas minimalus kliniškai reikšmingas HAQ–DI indekso skirtumas (apibrėžtas kaip individualus bendrasis balų sumažėjimas > 0,22), taip pat buvo didesnis, palyginti su ligoniais, gydytais vien metotreksatu (17 lentelė).

Reikšmingai geresnė nuo sveikatos priklausoma gyvenimo kokybė buvo nustatyta pagal reikšmingai geresnius SF–36 tiek fizinės (PHS), tiek ir psichinės (MHS) sveikatos rodmenis. Be to, reikšmingai didesnė ligonių dalis pasiekė minimalų kliniškai reikšmingą SF–36 verčių skirtumą (17 lentelė).

17 lentelė. I–uoju tyrimu nustatyta fizinės funkcijos ir gyvenimo kokybės baigtis 24–ąją savaitę

Baigtis†	Placebas+MTX	Rituksimabas +MTX (2 × 1 000 mg)
	n = 201	n = 298
Vidutinis HAQ–DI pokytis	0,1	–0,4***
HAQ–DI MKRS (%)	20 %	51 %
Vidutinis FACIT–T pokytis	–0,5	–9,1***
Vidutinis SF–36 fizinės sveikatos verčių pokytis	n = 197	n = 294

	0,9	5,8***
SF–36 fizinės sveikatos verčių MKRS (%)	13 %	48 %***
Vidutinis SF–36 psichinės sveikatos verčių pokytis	1,3	4,7**
SF–36 psichinės sveikatos verčių MKRS (%)	20 %	38 %*

† Baigtys, vertintos 24 savaitę

Reikšmingas skirtumas palyginus su placebo pirminio vertinimo metu: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$

MKRS – minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas, HAQ–DI MKRS $\geq 0,22$, SF–36 fizinės sveikatos verčių MKRS $> 5,42$, SF–36 psichinės sveikatos verčių MKRS $> 6,33$

Veiksmingumas gydant ligonius, kurių serume yra antikūnų [(RF ir (arba) antikūnų prieš CCP)]

Ligoniams, kurių serume buvo reumatoidinio faktoriaus (RF) antikūnų ir (arba) antikūnų prieš ciklinį citrulininį peptidą (CCP), gydant rituksimabo ir metotreksato deriniu buvo geresnis atsakas, palyginti su ligoniais, kurių serume nebuvo nei vieno, nei kitų antikūnų.

Gydymo rituksimabu veiksmingumas buvo analizuotas pagal autoantikūnų tyrimo rezultatus iki gydymo pradžios. Reikšmingai didesnė tikimybė pasiekti ACR20 ir ACR50 atsaką 24 savaitę buvo ligoniams, kurių serume tyrimo pradžioje buvo rasta RF ir (arba) antikūnų prieš CCP, palyginti su ligoniais, kurių serume nebuvo minėtų žymenų ($p = 0,0312$ ir $p = 0,0096$) (18 lentelė). Tokie pat rezultatai pasikartoję 48 tyrimo savaitę, – autoantikūnų buvimas serume reikšmingai padidino ACR70 atsako tikimybę.

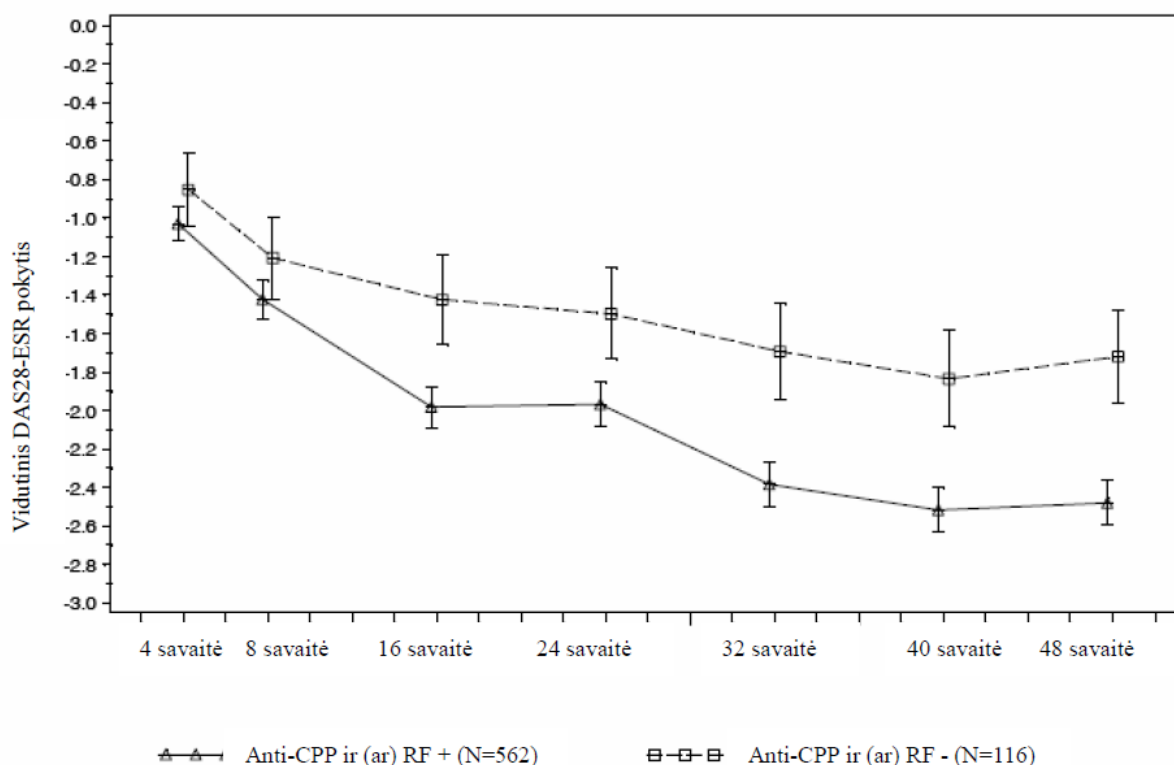
Seropozityviems ligoniams, palyginti su seronegatyviais, buvo 2–3 kartus didesnė tikimybė pasiekti ACR atsaką 48 savaitę. Be to, seropozityvių ligonių DAS28–ESR sumažėjo reikšmingai daugiau, palyginti su seronegatyvių ligonių (1 paveikslas).

18 lentelė. Efektyvumo pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus apibendrinimas

	24 savaitė		48 savaitė	
	Seropozityvūs (n = 514)	Seronegatyvūs (n = 106)	Seropozityvūs (n = 506)	Seronegatyvūs (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR atsakas (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Vidutinis DAS28–ESR pokytis	–1,97**	–1,50	–2,48***	–1,72

Reikšmingumo lygiai: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

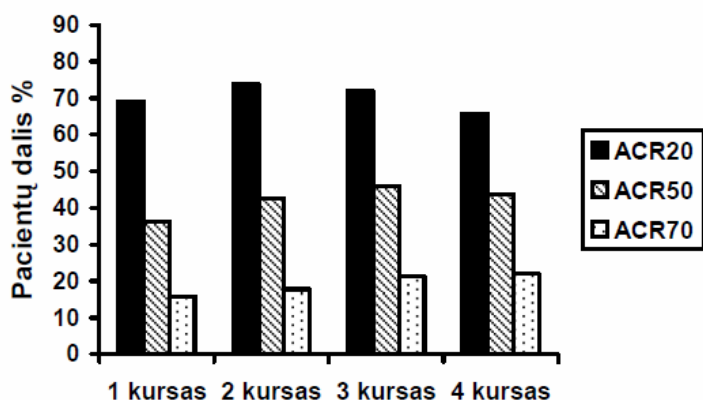
1 paveikslas. DAS28–ESR pokytis nuo pradinių reikšmių pagal pradinius autoantikūnų tyrimo rezultatus



Kartotinių kursų gydymo ilgalaikis veiksmingumas

Gydymas kartotiniais rituksimabo ir metotreksato derinio kursais visose tyrimų populiacijose sukėlė ilgalaikį RA klinikinių požymių ir simptomų pagerėjimą, nustatomą pagal ACR, DAS28–ESR ir EULAR kriterijus (2 paveikslas). Didesnei ligonių daliai buvo nustatytas ilgalaikis fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ–DI ir minimalus kliniškai reikšmingas HAQ–DI verčių skirtumas.

2 paveikslas. ACR atsakas po kiekvieno iš 4 gydymo kursų (vertintas 24 savaitę po kiekvieno kurso, to paties paciento apsilankymo metu). Ligonų, kurių gydymas NNF buvo nepakankamai veiksmingas, populiacija (N = 146)



Klinikiniai laboratoriniai duomenys

Atliekant klinikinius tyrimus, po gydymo rituksimabu iš viso 392 iš 3 095 (12,7 %) reumatoidiniu artritu sergančių pacientų ADA reakcija buvo teigiama. Daugumai pacientų ADA atsiradimas nebuvo

susijęs su klinikinės būklės pablogėjimu arba padidėjusiu reakcijos į naujas infuzijas pavojumi. ADA buvimas gali būti susijęs su reakcijos į infuziją pasunkėjimu arba alerginėmis reakcijomis po antrosios infuzijos tolesnių kursų metu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su visais autoimuniniu artritu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Granulimatozės su poliangitu (Wegener’io) (GPA) ir mikroskopinio poliangito (MPA) gydymo klinikinis veiksminguma ir saugumas

Suaugusiųjų remisijos indukcija

Į GPA / MPA Tyrimą 1, veikliuoju preparatu kontroliuotą, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimą buvo įtraukti iš viso 197 pacientai, kurie buvo 15 metų ir vyresni bei kurie sirgo sunkia, aktyvios eigos GPA (75 %) ir MPA (24 %).

Atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 pacientai buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama arba per burną vartojamo ciklofosfamido (po 2 mg/kg kūno masės per parą) 3–6 mėnesius, arba rituksimabo (po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė) kartą per savaitę 4 savaites. Visiems ciklofosfamido grupės pacientams buvo skiriamas palaikomasis gydymas azatioprinu iki stebėjimo laikotarpio pabaigos. Abiejų grupių pacientams buvo skiriama intraveninio (IV) metilprednizolono pulsterapija po 1 000 mg dozė per parą (arba ekvivalentiška kito gliukokortikoido dozė) 1–3 dienas, vėliau skiriant 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozė (buvo negalima viršyti 80 mg paros dozės). Prednizono dozė reikėjo mažinti ir nutraukti per 6 mėnesius nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo po 6 mėnesių pasiekta visiška ligos remisija, kuri apibrėžiama kaip 0 balų įvertinimas pagal Wegener’io granulimatozės Birmingham vaskulito aktyvumo vertinimo skalę (angl. *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener’s Granulomatosis* – BVAS/WG) ir neskiriamas gydymas gliukokortikoidais. Iš anksto nustatyta ne prastesnio gydymo poveikio riba buvo 20 %. Tyrimo duomenimis nustatytas ne prastesnis rituksimabo poveikis lyginant su ciklofosfamidu pagal visiškos ligos remisijos rodiklį po 6 mėnesių (žr. 19 lentelę).

Veiksmingumas nustatytas tiek pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ligos diagnozė, tiek tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis (žr. 20 lentelę).

19 lentelė Suaugusių pacientų, kuriems po 6 mėnesių pasiekta visiška remisija, dalis (ketintų gydyti pacientų grupė angl. *Intent-to-Treat Population)**

	Rituksimabas (n = 99)	Ciklofosfamidą (n = 98)	Gydymo poveikio skirtumas (rituksimabas– ciklofosfamidą)
Dažnis	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b PI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- PI = pasikliautinumo intervalas.

- * Atsižvelgiant į blogiausią atvejį.

^a Ne prastesnis poveikis įrodytas, kadangi žemiausia riba (-3,2 %) buvo didesnė nei iš anksto nustatytas ne prastesnio poveikio slenkstis (-20 %).

^b 95,1 % pasikliautinumo ribos atspindi papildomą 0,001 alfa rodiklį vertinant tarpinę veiksmingumo analizę.

20 lentelė Visiška remisija po 6 mėnesių pagal ligos būklę

	Rituksimabas	Ciklofosfamidą	Skirtumas (PI 95 %)
Visi pacientai, kuriems naujai diagnozuotas ligos atkrytis	n = 99 n = 48 n = 51	n = 98 n = 48 n = 50	
Visiška remisija			
Visi pacientai	63,6 %	53,1 %	10,6 % (–3,2, 24,3)
Pirmą kartą diagnozuota liga	60,4 %	64,6 %	–4,2 % (–23,6, 15,3)
Ligos atkrytis	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Pacientai, apie kuriuos trūksta duomenų, priskiriami blogiausiam atvejui.

Visiška remisija po 12 mėnesių ir 18 mėnesių

Rituksimabą vartojusių grupėje 48 % pacientų nustatyta visiška remisija po 12 mėnesių, o 39 % pacientų nustatyta visiška remisija po 18 mėnesių. Ciklofosfamido vartojusių pacientų grupėje (vėliau visiškai remisijai palaikyti skiriant azatioprino), 39 % pacientų nustatyta visiška remisija po 12 mėnesių, o 33 % pacientų nustatyta visiška remisija po 18 mėnesių. Nuo 12-ojo mėnesio iki 18-ojo mėnesio, rituksimabą vartojusių grupėje pasireiškė 8 ligos atkryčiai, palyginus su stebėtais keturiais ligos atkryčiais ciklofosfamido vartojusių pacientų grupėje.

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Remisijos indukcijos klinikinio tyrimo metu skiriant rituksimabą po 18 mėnesių iš viso 23 iš 99 (23 %) pacientų nustatyta ADA antikūnų. Nė vienam iš 99 rituksimabą vartojusių pacientų ADA antikūnų nebuvo rasta prieš tyrimo pradžią. Remisijos indukcijos klinikinio tyrimo metu nebuvo nustatyta neigiama ADA antikūnų susidarymo įtaka ar tokios įtakos tendencija rituksimabo saugumui ar veiksmingumui.

Suaugusiųjų remisijos palaikomas gydymas

Iš viso 117 pacientų (88 sirgę GPA, 24 sirgę MPA ir 5 sirgę tik inkstus apimančiu su ANCA susijusiu vaskulitu), kuriems buvo ligos remisija, atsitiktine tvarka buvo įtraukti į prospektyvinį, daugiacentrį, kontroliuojamąjį, atvirąjį tyrimą, ir jiems buvo paskirtas azatioprinas (59 pacientams) arba rituksimabo (58 pacientams). Į tyrimą įtraukti pacientai buvo 21–75 metų amžiaus, ir jiems buvo naujai diagnozuota arba recidyvuojanti liga; pacientams buvo pasiekta visiška remisija po gydymo gliukokortikoidais ir pulsterapijos ciklofosfamidu deriniu. Daugeliui pacientų diagnozės nustatymo metu arba vėlesnės ligos eigos metu buvo rasta ANCA antikūnų; ir jiems histologiškai buvo patvirtintas nekrotizuojantis smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas su klinikiškai GPA ar MPA arba tik inkstus apimančiu su ANCA susijusiu vaskulitu, arba abiejų fenotipu.

Remisijos indukcijai pasiekti skirtas gydymas buvo intraveninis prednizonas, pasirinktas tyrėjo nuožiūra, vėliau kai kuriems pacientams skiriant pulsterapiją metilprednizolonu ir pulsterapiją ciklofosfamidu, kol per 4–6 mėnesius buvo pasiekta ligos remisija. Tuomet ir per ne daugiau kaip 1 mėnesio trukmės laikotarpį nuo paskutiniosios pulsterapijos ciklofosfamidu, pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtas arba rituksimabas (dvi 500 mg intraveninės infuzijos su dviejų savaitių pertrauka tarp jų (skiriant 1-ąją dieną ir 15-ąją dieną), o vėliau po 500 mg intraveninės infuziją kas 6 mėnesius iš viso 18 mėnesių trukmės gydymui), arba azatioprinas (skirtas per burną po 2 mg/kg kūno svorio per parą dozę 12 mėnesių, vėliau po 1,5 mg/kg per parą 6 mėnesius ir galiausiai po 1 mg/kg per parą 4 mėnesius (gydymas buvo nutrauktas po šių 22 mėnesių)). Prednizono dozė buvo mažinama ir tuomet gydymas buvo tęstas skiriant nedidelę dozę (maždaug 5 mg per parą) bent 18 mėnesių po randomizacijos. Sprendimas dėl prednizono dozės mažinimo ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu nutraukimo po 18-ojo mėnesio buvo priimamas tyrėjo nuožiūra.

Visų pacientų būklė buvo stebima iki 28-ojo mėnesio (atitinkamai dar 10 mėnesių arba 6 mėnesius po paskutiniosios rituksimabo infuzijos arba paskutiniosios azatioprino dozės vartojimo). Visiems pacientams, kuriems CD4+ T limfocitų kiekis buvo mažesnis kaip 250 kubiniame mililitre, buvo privaloma skirti profilaktinį gydymą nuo *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos.

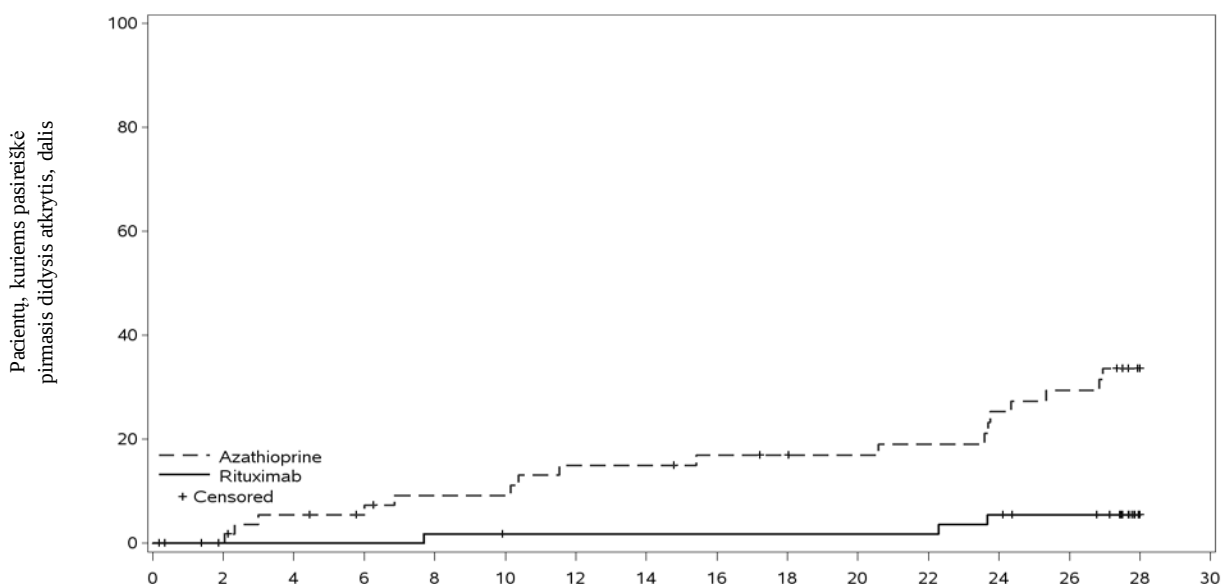
Pagrindinis vertinamosios baigties rodmuo buvo didžiojo atkryčio pasireiškimo dažnis 28-ąjį mėnesį.

Rezultatai

Per 28 mėnesius didysis atkrytis (apibrėžiamas kaip klinikinių ir (arba) laboratorinių vaskulito aktyvumo ([BVAS] > 0) požymių atsinaujinimas, dėl kurio gali pasireikšti organų nepakankamumas ar pažeida, arba kuris gali kelti pavojų gyvybei) pasireiškė 3 pacientams (5%) rituksimabo vartojusiųjų grupėje ir 17 pacientų (29%) azatioprino vartojusiųjų grupėje ($p = 0,0007$). Mažųjų atkryčių (nekeliančių pavojaus gyvybei ir nesukeliančių didelės organų pažeidos) pasireiškė septyniems rituksimabo vartojusiems pacientams (12%) ir aštuoniems pacientams azatioprino vartojusiųjų grupėje (14%).

Kumuliacinės dažnio pasireiškimo kreivės rodo, kad laikas iki pirmojo didžiojo atkryčio pasireiškimo buvo ilgesnis rituksimabo vartojusiems pacientams, ir šis skirtumas prasidėjo nuo 2-ojo mėnesio bei tęsėsi iki pat 28-ojo mėnesio (3 pav.).

3 pav. Pirmojo didžiojo atkryčio kumuliacinis pasireiškimo dažnis tyrimo laikotarpiu



Pacientų, kuriems pasireiškė didysis atkrytis, skaičius															
Azatioprinas	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituksimabas	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius															
Azatioprinas	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituksimabas	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Pastaba: pacientų duomenys buvo atmetami, jeigu iki 28-ojo Mėnesio jiems nepasireiškė atkrytis.

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo duomenimis, iš viso 6 iš 34 (18%) rituksimabą vartojusių pacientų buvo nustatyta ADA antikūnų. Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo metu nebuvo nustatyta neigiamą ADA antikūnų susidarymo įtaka ar tokios įtakos tendencija rituksimabo saugumui ar veiksmingumui.

Vaikų poluliacija

Klinikinis tyrimas WA25615 (PePRS) buvo daugiacentris, atvirasis, vienos šakos, nekontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 25 vaikai (nuo ≥ 2 iki < 18 metų), sergantys sunkiu, aktyvios eigos GPA ar MPA. Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 14 metų (svyravo nuo 6 iki 17 metų), o dauguma pacientų (20 iš 25 [80%]) buvo moteriškosios lyties. Iš viso 19 pacientų (76%) tyrimo pradžioje buvo nustatytas GPA, o 6 pacientams (24%) – MPA. Aštuoniolikai pacientų (72%) įtraukimo į tyrimą metu buvo naujai diagnozuota liga (13 pacientų – GPA, o 5 pacientams – MPA), o

7 pacientams buvo nustatyta recidyvavusi liga (6 pacientams – GPA ir 1 pacientui – MPA).

Tyrimo planą sudarė pradinė 6 mėnesių trukmės remisijos indukcijos fazė ir mažiausiai 18 mėnesių trukmės stebėjimo fazė, o iš viso tyrimas truko iki 54 mėnesių (4,5 metų). Prieš pirmąją rituksimabo intraveninę infuziją pacientai turėjo gauti mažiausiai 3 infuzijas į veną metilprednizolono (30 mg/kg per parą dozė, neviršijant 1 g paros dozės). Jei kliniškai indikuotina, buvo galima skirti papildomas (iki trijų) infuzijas į veną metilprednizolono paros dozės. Remisijos indukcijos schemą sudarė keturios kartą per savaitę skiriamos rituksimabo infuzijos į veną po 375 mg/m² KPP 1, 8, 15 ir 22 tyrimo dienomis kartu su geriamuoju prednizolonu arba prednizonu po 1 mg/kg per parą (neviršijant 60 mg paros dozės), vėliau laipsniškai iki 6-ojo mėnesio mažinant iki mažiausios 0,2 mg/kg dozės per parą (neviršijant 10 mg paros dozės). Po remisijos indukcijos fazės pacientai, tyrėjo nuožiūra, galėjo gauti tolesnes rituksimabo infuzijas 6-ąjį mėnesį arba vėliau, siekiant palaikyti remisiją pagal Pediatricinę vaskulito aktyvumo skalę (angl. *Pediatric Vasculitis Activity Score; PVAS*) ir kontroliuoti ligos aktyvumą (įskaitant progresuojančią ligą ar paūmėjimą) arba pasiekti pirmąją remisiją.

Visi 25 pacientai baigė visas keturias kartą per savaitę atliekamas infuzijas į veną 6 mėnesių trukmės remisijos indukcijos fazėje. Iš viso 24 iš 25 pacientų buvo stebimi ne mažiau kaip 18 mėnesių.

Šio tyrimo tikslai buvo įvertinti rituksimabo saugumą, farmakokinetinius rodiklius ir veiksmingumą vaikams, sergantiems GPA ir MPA (nuo ≥ 2 iki <18 metų). Tyrimo veiksmingumo tikslai buvo žvalgomieji ir iš esmės buvo įvertinti naudojant PVAS skalę (žr. 21 lentelę).

Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė (į veną ir per burną) iki 6-ojo mėnesio:

Dvidešimt keturi iš 25 pacientų (96%) tyrimo WA25615 metu geriamojo gliukokortikoido dozė laipsniškai sumažino iki 0,2 mg/kg per parą (arba iki ne didesnės kaip 10 mg per parą, atsižvelgiant į tai, kuri buvo mažesnė) iki 6-ojo mėnesio, laikantis pagal protokolą apibrėžtos geriamųjų gliukokortikoidų mažinimo schemos.

Vidutinis bendrojo geriamojo gliukokortikoido vartojimo sumažėjimas pastebėtas nuo 1-osios savaitės (mediana = 45 mg prednizono ekvivalento dozės [interkvartinių intervalas (IQR): 35–60]) iki 6-ojo mėnesio (mediana = 7,5 mg [IQR: 4–10]), o tolia dozė vėliau buvo palaikoma iki 12-ojo mėnesio (mediana = 5 mg [IQR: 2–10]) ir 18-ojo mėnesio (mediana = 5 mg [IQR: 1–5]).

Tolesnis gydymas

Per visą tyrimo laikotarpį pacientams buvo skirta nuo 4 iki 28 rituksimabo infuzijų (per iki 4,5 metų [53,8 mėn.] trukmės laikotarpį). Tyrėjo nuožiūra maždaug kas 6 mėnesius pacientai vartojo iki 375 mg/m² x 4 rituksimabo dozės. Iš viso 17 iš 25 pacientų (68%) buvo papildomai gydomi rituksimabu 6-ąjį mėnesį arba po to iki viso tyrimo pabaigos. 14 iš šių 17 pacientų papildomai buvo skirta rituksimabo nuo 6-ojo iki 18-ojo mėnesio.

21 lentelė Klinikinio tyrimo WA25615 (PePRS) metu nustatytos remisijos pagal PVAS skalę duomenys po 1, 2, 4, 6, 12 ir 18 mėnesių

Tyrimo vizitai	Remisijos pagal PVAS atsaką pasiekusiųjų skaičius* (atsako dažnis [%]) n=25	95% PI ^a
1 mėnuo	0	0.0%, 13.7%
2 mėnuo	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
4 mėnuo	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
6 mėnuo	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
12 mėnuo	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
18 mėnuo	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%

* PVAS skalės įvertinimas 0 balų ir pasiektas gliukokortikoidų dozės sumažėjimas iki 0,2 mg/kg per parą (arba iki 10 mg per parą, priklausomai nuo to, kuri dozės reikšmė mažesnė) būklės įvertinimo vizito metu.

^aVeiksmingumo rezultatai yra žvalgomieji, todėl šioms vertinamosioms baigtims nebuvo atlikta formalių statistinių skaičiavimų.

Gydymas rituksimabo (po 375 mg/m² x 4 infuzijos), skirtos iki 6-ojo mėnesio, buvo identiškas gydymas visiems pacientams. Tolesnės gydymas po 6-ojo mėnesio buvo skiriamas tyrėjo nuožiūra.

Laboratoriniai vertinimai

Iš viso 4 iš 25 pacientų (16%) per visą tyrimo laikotarpį buvo nustatyta ADA antikūnų. Riboti duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams, kuriems nustatyta ADA, didėjimo tendencijos nepastebėta.

Vaikų GPA ir MPA klinikiniuose tyrimuose nebuvo nustatyta neigiamą ADA antikūnų susidarymo įtaka ar tokios įtakos tendencija rituksimabo saugumui ar veiksmingumui.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su jaunesniais kaip 2 metų vaikais duomenis sunkauso, aktyvios eigos GPA ar MPA indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Paprastosios pūslinės gydymo klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PV Tyrimas 1 (klinikinis tyrimas ML22196)

Rituksimabo ir trumpalaikio, nedidelių gliukokortikoidų (prednizono) dozių vartojimo derinio veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki pūslinė (74 pacientams nustatyta paprastoji pūslinė [PP], o 16 pacientų nustatyta lakštinė pūslinė [*pemphigus foliaceus* – PF]), atsitiktinių imčių, atvirojo, kontroliuojamojo, daugiacentrio tyrimo metu. Pacientų amžius buvo tarp 19 ir 79 metų ir jiems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas nuo pūslinės. PP sirgusiųjų populiacijoje 5 pacientams (13%), kuriems skirtas rituksimabo, ir 3 pacientams (8%) įprastinį gydymą prednizonu vartojusiųjų grupėje nustatyta vidutinio sunkumo liga, tuo tarpu 33 pacientams (87%), kuriems skirtas rituksimabo, ir 33 pacientams (92%) įprastinį gydymą prednizonu vartojusiųjų grupėje buvo nustatyta sunki liga, atsižvelgiant į ligos sunkumo apibrėžimą remiantis *Harman* kriterijais.

Pacientai buvo stratifikuojami pagal pradinį ligos sunkumą (vidutinio sunkumo ar sunki) bei atsitiktine tvarka suskirstomi į grupes santykiu 1:1, ir jiems buvo paskirtas arba rituksimabo su nedidele prednizono doze, arba gydymas įprastine prednizono doze. Pacientams, atsitiktine tvarka priskirtiems rituksimabo vartojusiųjų grupei, 1-ąją tyrimo dieną buvo skiriama pradinė 1 000 mg rituksimabo dozės intraveninė infuzija derinyje su 0,5 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono doze, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 3 mėnesius (jeigu buvo nustatyta vidutinio sunkumo liga) arba derinyje su 1 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono doze, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 6 mėnesius (jeigu buvo nustatyta sunki liga). 15-ąją tyrimo dieną šiems pacientams buvo skiriama antroji 1 000 mg dozės intraveninė infuzija. Palaikomajam gydymui buvo skiriamos 500 mg rituksimabo dozės infuzijos 12-ąją ir 18-ąją mėnesiais. Pacientams, atsitiktine tvarka priskirtiems gydymo įprastine prednizono doze grupei, buvo skiriama pradinė 1 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono dozė, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 12 mėnesių (jeigu buvo nustatyta vidutinio sunkumo liga) arba 1,5 mg/kg per parą per burną vartojamo prednizono dozė, kuri vėliau buvo laipsniškai mažinama ir vartojimas nutraukiamas per 18 mėnesių (jeigu buvo nustatyta sunki liga). Rituksimabo vartojusiųjų grupės pacientams, kuriems pasireiškėdavo ligos atkrytis, galėjo būti skiriama papildoma rituksimabo 1 000 mg dozės infuzija, kartu atnaujinant prednizono vartojimą ar didinant jo dozę. Palaikomajam gydymui ar atkryčiui gydyti skirtos infuzijos buvo suleidžiamos ne anksčiau kaip praėjus 16 savaičių nuo ankstesniosios infuzijos.

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo visiška ligos remisija (visiška epitelizacija ir naujų ar ankstesnių pažaidų nebuvimas) 24-ąją mėnesį, kai du mėnesius ar ilgiau pacientas nevartojo prednizono (Vroff $\geq$ 2 mėnesius).

PV Tyrimo 1 rezultatai

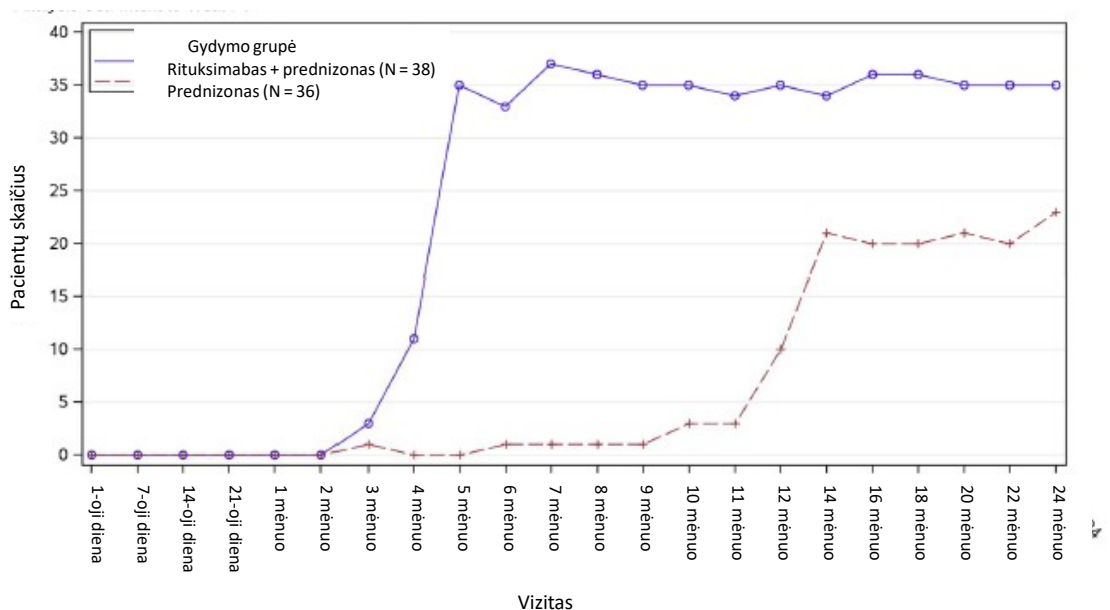
Tyrimo metu buvo nustatyti statistiškai reikšmingi rezultatai, palankūs rituksimabo ir nedidelę prednizono dozę vartojusiems pacientams, lyginant su įprastinę prednizono dozę vartojusiųjų grupe, pasiekiant VRoff ≥ 2 mėnesių rodmenį po 24 mėnesių PP populiacijoje (žr. 22 lentelę).

22 lentelė. PP sirgusių pacientų procentinė dalis, kuriems 24-ąjį mėnesį pasiekta visiška remisija ir k uriems du mėnesius ar ilgiau nereikėjo skirti kortikosteroidų (Intent-to- Treat populiacija – PP)

	Rituksimabas + Prednizonas as N = 38	Prednizonas s N = 36	p reikšmė ^a	95% PI ^b
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius (atsako dažnis [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a p reikšmė nustatyta atlikus Fisher tikslųjį testą su p vidurkio korekcija.				
^b 95% pasikliautinis intervalas yra koreguotasis Newcombe intervalas.				

Lyginant gydymą rituksimabu kartu su mažesne prednizolono doze (10 mg prednizolono ar mažiau per dieną) arba visai jo neskiriant, su standartinė doze prednizolono 24 mėnesių rituksimabavartojusiųjų pacientų gydymo laikotarpyje rodo nedidelį steroidų efektą (4 pav.).

4 pav. Pacientų, kurie nevartojo arba vartojo minimaliai kortikosteroidus (≤ 10 mg/per dieną) skaičius



Retrospektyviniai laboratorinių tyrimų rodikliai

Per 18 mėnesių iš viso 19 iš 34 (56%) rituksimabą vartojusių ir PP sirgusių pacientų buvo nustatyta ADA antikūnų. PP sirgusių pacientų ir gydytų rituksimabu ADA antikūnų formavimosi klinikinė reikšmė yra neaiški.

PV Tyrimas 2 (klinikinis tyrimas WA29330)

Atsitiktinių imčių, abipusiai užslaptinto, dvigubai koduoto, veikliu palyginamuoju preparatu kontroliuoto, daugiacentrio klinikinio tyrimo metu rituksimabo veiksmingumas ir saugumas, palyginus juos su mikofenolato mofetilu (MMF), buvo įvertinti su pacientais, sirgusiais vidutinio sunkumo ar sunkia PP, kurie prieš pradedant tyrimą vartojo 60 – 120 mg per parą geriamojo prednizolono ar jo ekvivalento (1,0 – 1,5 mg/kg/per parą) dozę, kuri iki 1-osios klinikinio tyrimo dienos buvo sumažinta

iki 60 mg arba 80 mg paros dozės. Pacientams per pastaruosius 24 mėnesius buvo patvirtinta PP diagnozė, turinti vidutinio sunkumo ar sunkios ligos požymių (tai buvo apibrėžta kaip bendrojo pūslinės ligos ploto indekso PDAI (angl. *Pemphigus Disease Area Index*) aktyvumo įvertinimas yra daugiau arba lygus 15 balų).

Šimtas trisdešimt penkiems pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas arba rituksimabo 1000 mg doze 1-ąją dieną, 15-ąją dieną, 24-ąją savaitę ir 26-ąją savaitę, arba geriamojo MMF 2 g per parą doze 52 savaites kartu su 60 mg arba 80 mg geriamojo prednizono doze, turint tikslą iki 24-osios savaitės prednizono dozę sumažinti iki 0 mg per parą.

Pagrindinė šio klinikinio tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 52-ąją savaitę įvertinti rituksimabo veiksmingumą, palyginus su MMF, pasiekiant tvarią visišką remisiją, kuri buvo apibrėžta kaip pažaidų gijimas, nesant naujų aktyvių pažaidų (t.y., PDAI aktyvumo balas yra 0) skiriant 0 mg dozę per dieną prednizono ar jo ekvivalento ir palaikant šį atsaką mažiausiai 16 savaičių iš eilės per 52 savaičių trukmės gydymo laikotarpį.

PV Tyrimo 2 rezultatai

Šis klinikinis tyrimas įrodė rituksimabo pranašumą prieš MMF juos derinant su palaipsniui mažinamos dozės geriamųjų kortikosteroidų kursu, norint PP sergantiems pacientams pasiekti 16 savaičių trukmės visišką remisiją be kortikosteroidų vartojimo (angl. *CROff*) 52-ąją savaitę (23 lentelė). Daugumai mITT populiacijos pacientų (74 %) tai buvo naujai nustatyta diagnozė, o 26 % pacientų liga jau buvo nustatyta anksčiau (ligos trukmė 6 mėnesiai ir daugiau, jie prieš tai jau buvo gydyti nuo PP).

23 lentelė. PP sirgusių pacientų procentinė dalis, kuriems 52-ąją savaitę buvo pasiekta 16 savaičių trukmės ar ilgesnė visiška tvari remisija neskiriant kortikosteroidų (modifikuota *Intent-to-Treat* populiacija)

	rituksimabo (N = 62)	MMF (N = 63)	Skirtumas (95 % PI)	p-reikšmė
Atsaką pasiekusių pacientų skaičius (atsako dažnis (%))	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Naujai diagnozuoti pacientai	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Pacientai su nustatyta liga	6 (42.9%)	2 (10.5%)		
MMF = mikofenolato mofetilis; PI = pasikliautinis intervalas; Naujai diagnozuoti pacientai = ligos trukmė <6 mėnesiai arba ankstesnis gydymas nuo PP nebuvo skirtas. Pacientai, kuriems nustatyta liga = ligos trukmė ≥ 6 mėnesiai ir kurie prieš tai buvo gydyti nuo PP. p – reikšmė nustatyta naudojant Cochran-Mantel-Haenszel testą.				

Visų antrinių rodmenų (įskaitant sukaupiąją geriamojo kortikosteroido dozę, bendrą ligos paūmėjimų skaičių ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokyčius, matuojant dermatologiniu gyvenimo kokybės indeksu) analizė įrodė rituksimabo statistiškai reikšmingus rezultatus, lyginant su MMF. Antrinių vertinamųjų baigčių tikrinimas buvo kontroliuotas dėl daugialypiškumo.

Ekspozicija gliukokortikoidais

Rituksimabu gydytų pacientų grupėje geriamųjų kortikosteroidų sukauptoji dozė buvo reikšmingai mažesnė. 52-ąją savaitę sukauptosios prednizono dozės mediana (min, max) gydymo rituksimabu grupėje buvo 2775 mg (450; 22180), lyginant su 4005 mg (900; 19920) gydymo MMF grupėje (p = 0,0005).

Ligos paūmėjimas

Bendras rituksimabu gydytų pacientų ligos paūmėjimų skaičius buvo reikšmingai mažesnis už gydytų MMF (6, lyginant su 44; p < 0,0001); be to, buvo mažiau pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas ligos paūmėjimas (8,1 %, lyginant su 41,3 %).

Laboratoriniai vertinimai

Iki 52-osios savaitės iš viso 20 iš 63 (31,7 %) rituksimabu gydytų PP sirgusių pacientų ADA rodmuo buvo teigiamas (19 pacientų ADA atsirado dėl skirto gydymo, o 1 pacientui gydymas padidino ADA kiekį). PV Tyrimo 2 metu akivaizdaus neigiamo ADA buvimo poveikio saugumui ar veiksmingumui nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suaugusiųjų ne Hodžkino limfoma

Atlikta 298 NHL sergančių pacientų, gydytų viena ar daugeliu vien rituksimabu arba su CHOP terapija derinamo rituksimabo infuzijų (rituksimabo dozės buvo nuo 100 iki 500 mg/m²), populiacinės farmakokinetikos analizė. Tipinės populiacinės nespecifinio klirenso (CL₁), specifinio klirenso (CL₂), greičiausiai priklausomo nuo B ląstelių ar naviko apimties, ir pasiskirstymo tūrio centriniame baseine (V₁) vertės buvo atitinkamai 0,14 litro per parą, 0,59 litro per parą ir 2,7 litro. Apskaičiuotasis vidutinis galutinis rituksimabo pusinės eliminacijos laikas buvo 22 dienos (nuo 6,1 iki 52 dienų). Pagal 161 paciento, kuriam kas savaitę į veną buvo sulašintos keturios vaisto dozės po 375 mg/m², tyrimo rezultatus, pradinis CD19 teigiamų ląstelių skaičius ir galimas išmatuoti navikinio pažeidimo dydis turėjo įtakos kai kuriems rituksimabo CL₂ svyravimams. Pacientams, kuriems CD19 teigiamų ląstelių skaičius arba navikinis pažeidimas buvo didesnis, CL₂ taip pat buvo didesnis. Tačiau atlikus korekciją pagal CD19 teigiamų ląstelių skaičių ir navikinio pažeidimo dydį, individualūs CL₂ svyravimai išliko dideli. V₁ svyravimai priklausė nuo kūno paviršiaus ploto (KPP) ir gydymo pagal CHOP schemą. V₁ svyravimai (27,1 % ir 19,0 %), priklausę atitinkamai nuo KPP svyravimų (nuo 1,53 iki 2,32 m²) ir kartu taikomo gydymo pagal CHOP schemą, buvo palyginti maži. Amžius, lytis ir pajėgumo pagal PSO būklė rituksimabo farmakokinetikai įtakos neturėjo. Ši analizė rodo, kad rituksimabo dozės koregavimas atsižvelgiant į tirtus rodiklius, matyt, farmakokinetikos svyravimų reikšmingai nesumažintų.

Du šimtai trims NHL sergantiems pacientams, iki tol negydytiems rituksimabu, 4 kartus kas savaitę į veną buvo infuzuojama šio vaisto po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Po ketvirtosios infuzijos vidutinė C_{max} buvo 486 mikrogramai/ml (nuo 77,5 iki 996,6 mikrogramų/ml). Praėjus 3-6 mėnesiams po paskutinio gydymo pabaigos rituksimabo koncentraciją pacientų kraujyje dar buvo įmanoma išmatuoti.

Trisdešimt septyniems pacientams, sergantiems NHL, 8 kartus kas savaitę į veną buvo infuzuojama rituksimabo po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Po kiekvienos infuzijos vidutinė C_{max} nuosekliai didėjo: po pirmosios infuzijos vidutinė C_{max} buvo 243 mikrogramai/ml (svyravimai – nuo 16 iki 582 mikrogramų/ml), o po aštuntosios infuzijos – 550 mikrogramai/ml (svyravimai – nuo 171 iki 1 177 mikrogramų/ml).

Rituksimabo, vartojamo šešiomis infuzijomis po 375 mg/m² kartu su šešiais CHOP chemoterapijos ciklais, farmakokinetikos profilis buvo panašus, kaip vartojant jį vieną.

Vaikų DDBLL/BL/ÜBLL/BPL

Klinikinio tyrimo, į kurį buvo įtraukti DDBLL/BL/ÜBLL/BPL sergantys vaikai, metu FK rodmenys buvo ištirti 35 pacientų pogrupyje, kurių amžius buvo 3 metai ir daugiau. Nustatyta, kad FK rodmenys buvo panašūs abejose amžiaus grupėse (nuo ≥ 3 iki < 12 metų, lyginant su nuo ≥ 12 iki < 18 metų). Po dviejų 375 mg/m² rituksimabo dozių infuzijų į veną kiekvieno iš dviejų indukcijos kursų (1-ojo ir 2-ojo ciklo) metu ir vėliau skirtų po vieną 375 mg/m² rituksimabo dozės infuzijų į veną kiekvieno iš konsolidacijos kursų (3-ojo ir 4-ojo ciklo) metu maksimali vaistinio preparato koncentracija buvo didžiausia po ketvirtosios infuzijos (2-ojo ciklo), kai rodmenys geometrinis vidurkis buvo 347 µg/ml, o vėlesniais laikotarpiais maksimalios koncentracijos geometriniai vidurkiai buvo mažesni (po 4-ojo ciklo: 247 µg/ml). Skiriant tokią dozavimo schemą buvo išlaikytos mažiausiosios vaistinio preparato koncentracijos (geometriniai vidurkiai: 41,8 µg/ml (prieš 2-ojo ciklo dozės skyrimą, po 1-ojo ciklo), 67,7 µg/ml (prieš 3-ojo ciklo dozės skyrimą, po 2-ojo ciklo) ir 58,5 µg/ml (prieš 4-ojo ciklo dozės skyrimą, po 3-ojo ciklo)). Pusinės eliminacijos laiko mediana 3 metų ir vyresniems vaikams buvo

26 dienos.

Rituksimabo FK rodmenų charakteristikos, nustatytos DDBLL/BL/ŪBLL/BPL sergantiems vaikams, buvo panašios į stebėtąsias suaugusiems NHL sergantiems pacientams.

Farmakokinetikos duomenų nuo ≥ 6 mėnesių iki < 3 metų amžiaus pacientų grupėje nėra, tačiau populiacijos FK duomenų apskaičiavimas pagrindžia panašią sistemine ekspoziciją (AUC , C_{trough} rodmenis) šioje amžiaus grupėje, lyginant su 3 metų ir vyresnių pacientų populiacija (24 lentelė). Mažesnis pradinis naviko dydis yra susijęs su didesne ekspozicija dėl mažesnio klirensa, priklausančio nuo laiko, tačiau sisteminė ekspozicija, atsižvelgiant į skirtingų naviko dydžių įtaką, išliko tokios pat ekspozicijos ribose, kuri buvo efektyvi ir turinti priimtina saugumo pobūdį.

24 lentelė. Numanomi rituksimabo FK rodikliai vaikų, sergančių DDBLL/BL/ŪBLL/BPL, organizme

Amžiaus grupė	≥ 6 mėn iki < 3 metų	≥ 3 iki < 12 metų	≥ 12 iki < 18 metų
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
AUC_{1-4} ciklai (μg^* parą / ml)	13501 (278 - 31070)	11609 (135 - 31157)	11467 (110 - 27066)

Rezultatai yra pateikti kaip medianos (min – maks) reikšmės; C_{trough} yra nustatytas prieš 4-jo ciklo dozę.

Lėtinė limfocitinė leukemija

LLL sergantiems pacientams rituksimabo buvo infuzuojama į veną pirmojo ciklo metu po 375 mg/m², vėliau kiekvieno ciklo metu dozė didinta iki 500 mg/m²: suvartotos 5 dozės derinant su fludarabinu ir ciklofosfamidu. Po penktosios 500 mg/m² infuzijos vidutinė C_{max} (N = 15) buvo 408 mikrogramai/ml (97-764 mikrogramai/ml), o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas – 32 dienos (14-62 dienos).

Reumatoidinis artritas

Po dviejų rituksimabo 1 000 mg infuzijų į veną kas dvi savaites vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 20,8 dienos (nuo 8,58 iki 35,9 dienos), vidutinis bendrasis klirensas – 0,23 l per parą (nuo 0,091 iki 0,67 l per parą), o vidutinis pastoviosios stadijos pasiskirstymo tūris – 4,6 l (nuo 1,7 iki 7,51 l). Tų pačių rodmenų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys buvo panašūs: vidutinis sisteminis klirensas – 0,26 l per parą, o pusinės eliminacijos laikas – 20,4 dienos. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, svarbiausi rodikliai, lemę farmakokinetikos parametrų skirtumą tarp atskirų asmenų, buvo kūno paviršiaus plotas (KPP) ir lytis. Pakoregavus pagal KPP, vyrų organizme buvo didesnis pasiskirstymo tūris ir greitesnis klirensas, palyginti su moterimis. Laikoma, kad su lytimi susiję farmakokinetikos skirtumai nėra kliniškai svarbūs ir dozės koreguoti nereikia. Pacientų, kurių kepenų ar inkstų veikla sutrikusi, farmakokinetikos duomenų nėra.

Atliekant keturis tyrimus analizuota rituksimabo farmakokinetika po dviejų 500 mg ir 1 000 mg vaisto dozių, suleistų į veną 1–ą ir 15–ą dieną. Visų šių tyrimų duomenimis, rituksimabo farmakokinetika priklausė nuo vaisto dozės ir nedidelėse šių dozių ribose buvo proporcingos dozei. Vidutinė rituksimabo C_{max} serume po pirmosios 2 x 500 mg infuzijos buvo nuo 157 iki 171 $\mu\text{g/ml}$, o po pirmosios 2 x 1 000 mg infuzijos – nuo 298 iki 341 $\mu\text{g/ml}$. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė C_{max} svyravo nuo 183 iki 198 $\mu\text{g/ml}$, o po 2 x 1 000 mg infuzijos – nuo 355 iki 404 $\mu\text{g/ml}$. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas po 2 x 500 mg dozės svyravo nuo 15 iki 16 dienų, o po 2 x 1 000 mg dozės – nuo 17 iki 21 dienos. Vidutinis C_{max} po antrosios infuzijos buvo nuo 16 iki 19 % didesnis už rodiklius po pirmosios abiejų dozių infuzijos.

Rituksimabo farmakokinetika tirta po dviejų 500 mg ir 1 000 mg į veną vartojamų dozių antrojo, kartotinio gydymo kurso metu. Vidutinė rituksimabo C_{max} serume po pirmosios 2 x 500 mg dozės svyravo nuo 170 iki 175 $\mu\text{g/ml}$, o po pirmosios 2 x 1 000 mg dozės – nuo 317 iki 370 $\mu\text{g/ml}$. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė C_{max} buvo 207 $\mu\text{g/ml}$, o po 2 x 1 000 mg dozės – nuo 377 iki

386 µg/ml. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas po antrosios antrojo kurso 2 x 500 mg infuzijos buvo 19 dienų, o po 2 x 1 000 mg – nuo 21 iki 22 dienų. Dviejų rituksimabo gydymo kursų farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs.

Asmenų, kuriems pasireiškė neadekvatus anti–NNF atsakas, farmakokinetikos parametrai (FP) po tokių pačių dozių ($2 \times 1\,000$ mg į veną dviejų savaičių intervalu) buvo panašūs: vidutinė maksimali koncentracija serume – 369 mikrogramai/ml, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas – 19,2 dienos.

Granulimatozė su poliangitu (GPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA)

Suaugusiųjų populiacija

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais ištirus 97 pacientus, kurie sirgo granulimatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu bei kurie vartojo 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozę kartą per savaitę (iš viso keturias dozes), nustatyta, kad apytikslė galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana buvo 23 paros (svyravo nuo 9 parų iki 49 parų). Vidutinis rituksimabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 0,313 l per parą (svyravo nuo 0,116 litro iki 0,726 litro per parą) ir 4,50 litro (svyravo nuo 2,25 litro iki 7,39 litro). Didžiausia koncentracija per pirmąsias 180 dienų (C_{max}), mažiausia koncentracija 180-ąją dieną (C_{180}) ir kumuliacinis plotas po kreive per 180 dienų (AUC180) buvo atitinkamai (mediana [diapazonas]) 372,6 (252,3-533,5) µg/ml, 2,1 (0-29,3) µg/ml ir 10 302 (3 653-21 874) µg/ml*parą. Šiems suaugusiems pacientams, sergantiems GPA ir MPA, rituksimabo farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams nustatytus rodiklius.

Vaikų populiacija

Remiantis 25 vaikų (6–17 metų), sirgusių GPA ir MPA, populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, skiriant 375 mg/m² rituksimabo dozės infuzijas vieną kartą per savaitę (iš viso keturias dozes), apskaičiuotas vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 22 dienos (diapazonas nuo 11 iki 42 dienų). Vidutinis rituksimabo klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 0,221 l per parą (diapazonas nuo 0,996 iki 0,381 l per parą) ir 2,27 l (diapazonas nuo 1,43 iki 3,17 l). Didžiausia koncentracija per pirmąsias 180 dienų (C_{max}), mažiausia koncentracija 180-ąją dieną (C_{180}) ir kumuliacinis plotas po kreive per 180 dienų (AUC180) buvo atitinkamai (mediana [diapazonas]) 382,8 (270,6-513,6) µg/ml, 0,9 (0-17,7) µg/ml ir 9 787 (4 838-20 446) µg/ml*parą. Vaikams, sergantiems GPA ar MPA, nustatyti rituksimabo FK rodikliai buvo panašūs į suaugusiųjų, sergančių GPA ar MPA, FK rodmenis, atsižvelgiant į KPP įtaką klirenso ir pasiskirstymo tūrio rodmenims.

Paprastoji pūslinė

PP sirgusių suaugusiųjų, vartojusių rituksimabo 1000 mg dozę 1-ąją, 15-ąją, 168-ąją ir 182-ąją dienomis, populiacijos FK duomenys yra apibendrinti 25 lentelėje.

25 lentelė. PV Tyrimas 2 metu nustatyti PP sergančių suaugusiųjų populiacijos FK duomenys

Parametras	Infuzijos ciklas	
	1-asis ciklas (1000 mg dozė) 1-oji diena ir 15-oji diena N = 67	2-asis ciklas (1000 mg dozė) 168-oji diena ir 182-oji diena N = 67
Galutinis pusinio gyvavimo laikas (dienomis) Mediana (Ribos)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Klirensas (l / per parą) Vidurikis	391	247

(Ribos)	(159 - 1510)	(128 - 454)
Centrinis pasiskirstymo tūris (litrai) Vidurkis (Ribos)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

Po pirmųjų dviejų rituksimabo dozių (1-ąją ir 15-ąją dienomis, atitinkančiomis 1-ąjį ciklą) skyrimo rituksimabo FK parametrai PP sirgusių pacientų organizme buvo panašūs į pacientų, sirgusių GPA / MPA ar RA. Po paskutinių dviejų dozių (168-ąją ir 182-ąją dienomis, atitinkančiomis 2-ąjį ciklą) rituksimabo klirensas sumažėjo, o centrinis pasiskirstymo tūris nepakito.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rituksimabas labai specifiškas B ląstelių CD20 antigenui. Toksiškumo *cynomolgus* beždžionėms tyrimo duomenimis, kitokio poveikio nepastebėta, išskyrus tą farmakologinį poveikį, kurio tikėtasi, – B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje.

Atlikta toksinio poveikio *cynomolgus* beždžionių raidai tyrimų, skiriant iki 100 mg/kg kūno svorio dozes (vaistinio preparato skirta 20–50 nėštumo dienomis); jokio rituksimabo toksinio poveikio vaisiams nenustatyta. Tačiau pastebėtas nuo dozės priklausomas farmakologinis B ląstelių skaičiaus sumažėjimas vaisių limfoidiniuose organuose, kuris išliko po gimimo; kartu buvo sumažėjusi naujagimių gyvūnų IgG koncentracija. Šių gyvūnų B ląstelių skaičius sunormalėjo per 6 mėnesius po gimimo ir netrikdė reakcijos į imunizaciją.

Įprastų tyrimų mutageniniam poveikiui įvertinti neatlikta, kadangi tokie tyrimai šiai molekulei nėra aktualūs. Ilgalaikių gyvūnų tyrimų siekiant nustatyti, ar rituksimabas pasižymi kancerogeniškumu, neatlikta.

Specifinių tyrimų, siekiant nustatyti rituksimabo poveikį vaisingumui, neatlikta. Apskritai, su *cynomolgus* beždžionėmis atliktų toksinio poveikio tyrimų metu, žalingo poveikio patinų ar patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Trinatrio citratas dihidratas (E331)
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Rituksimabo nesuderinamumo su polivinilchlorido ar polietileno maišeliais arba infuzijos sistemomis nepastebėta.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

4 metai.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 10 dienų laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos datos, Blitzima galima laikyti 30 °C ar žemesnėje temperatūroje. Naujoji

galiojimo pabaigos data turi būti užrašyta ant dėžutės. Išimtą iš šaldytuvo, Blitzima padėti laikyti atgal į šaldytuvą draudžiama.

Praskiesto vaistinio preparato

Paruoštas skiedžiant 0.9% natrio chlorido tirpalu, rituksimabo infuzijos tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai stabilus 60 dienų, o po to kambario temperatūroje (≤ 30 °C) – 24 valandas arba 10 dienų ≤ 30 °C temperatūroje.

Paruoštas skiedžiant 5 % D-gliukozės tirpalu, rituksimabo infuzijos tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai stabilus 24 valandas, o kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) – 12 valandų.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas infuzinis tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu jis iš karto nesuvartojamas, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; 2 °C – 8 °C temperatūroje paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas, jei skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidrūs I tipo stiklo flakonai, užkimšti butilo gumos kamščiais; flakonuose yra po 100 mg rituksimabo 10 ml tirpalo. Pakuotėje – 2 flakonai.

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidrūs I tipo stiklo flakonai, užkimšti butilo gumos kamščiais; flakonuose yra po 500 mg rituksimabo 50 ml tirpalo. Pakuotėje – 1 flakonas arba 2 (2 x 1) buteliukai (sudėtinė pakuotė).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Blitzima yra steriliuose, nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto.

Blitzima paruošimui naudokite sterilią adatą ir švirkštą. Aseptinėmis sąlygomis įtraukite reikiamą Blitzima kiekį į infuzijos maišelį, kuriame yra sterilaus nepirogeniško natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % vandeninio D gliukozės tirpalo; praskiesto rituksimabo koncentracija turi būti 1–4 mg/ml. Tirpalui sumaišyti atsargiai (kad neputotų) apverskite maišelį. Būtina imtis priemonių, kad tirpalas liktų sterilus. Kadangi tirpale nėra antimikrobinio konservanto ar bakteriostatinių medžiagų, reikia laikytis aseptikos. Parenteraliai vartoti paruoštą vaistinį preparatą reikia apžiūrėti, ar nėra nuosėdų, ar nepakitusi jo spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/17/1205/002

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/17/1205/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 13 d.
Paskutinio atnaujinimo data: 2022 m. balandžio 25 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CELLTRION Inc. (Plant I, CLT1),
23 Academy-ro
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Korėja

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2),
20, Academy-ro, 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korėja

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
Vokietija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles 06410, Biot
Prancūzija

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Ispanija

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai

aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Neonkologinės indikacijos

RTT turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie, kaip tikimasi, skirs Blitzima, būtų aprūpinti sekančia informacija:

Informacija apie vaistinį preparatą
Paciento budrumo lapeliu

Ne onkologinėmis ligomis sergančio paciento budrumo lapelyje apie Blitzima turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Lapelį reikia nešiotis su savimi visą laiką ir parodyti jį visiems gydantiems sveikatos priežiūros specialistams.
- Pespėjimas dėl infekcinių ligų ir PDL rizikos, įskaitant simptomus
- Pasireiškus simptomams reikia nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

Prieš išplatinant paciento budrumo lapelį reikia suderinti su nacionalinėmis vaistų tarnybomis.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 100 mg rituksimabo.
Viename ml yra 10 mg rituksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, trinitrio citratas dihidratas, polisorbato 80, injekcinis vanduo.
Išsamesnė informacija pateikiama Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
100 mg / 10 ml
2 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Vieną, trumpesnę nei 10 dienų laikotarpį gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje,
bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1205/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 500 mg rituksimabo.
Viename ml yra 10 mg rituksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, trinitrio citratas dihidratas, polisorbato 80, injekcinis vanduo.
Išsamesnė informacija pateikiama Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

500 mg / 50 ml

1 flakonas

2 (2 x 1) buteliukai (sudėtinė pakuotė)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vieną, trumpesnę nei 10 dienų laikotarpį gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1205/001
EU/1/17/1205/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui
rituksimabas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. KITA

NE ONKOLOGINĖMIS LIGOMIS SERGANČIO PACIENTO BUDRUMO LAPELIO TEKSTAS

<u>Blitzima (rituksimabas) budrumo lapelis ne onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams</u> Kodėl Jums buvo duotas šis lapelis? Vartojant šio vaisto yra didesnė tikimybė susirgti infekcinėmis ligomis. Šiame lapelyje Jums pateikiama informacija nurodytais klausimais. • Ką turėtumėte žinoti prieš pradėdami vartoti Blitzima? • Kokie yra infekcijos požymiai? • Ką daryti, jeigu manote, kad galėjote susirgti infekcine liga? Šio lapelio nugarinėje pusėje taip pat nurodyti Jūsų vardas ir pavardė, gydytojo vardas ir pavardė bei jo telefono numeris. Ką turite daryti su šiuo lapeliu? • Visada nešiokite su savimi šį lapelį (pvz., piniginėje ar rankinėje). • Parodykite šį lapelį visiems gydytojams, slaugytojoms ar odontologams, pas kuriuos apsilankote – ne tik tam specialistui, kuris Jums paskyrė Blitzima. Nešiokitės su savimi šį lapelį dar 2 metus po paskutiniosios Blitzima dozės vartojimo. Tai reikalinga tam, kad šalutinių reiškinių gali pasireikšti praėjus keletui mėnesių po gydymo pabaigos. Kada turite nevartoti Blitzima? Nevartokite Blitzima, jeigu sergate aktyvia infekcine liga arba yra sunkių Jūsų imuninės sistemos sutrikimų. Pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu vartojate ar anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, įskaitant chemoterapiją. Kokie yra prasidedančios infekcinės ligos požymiai? Stebėkite save dėl toliau išvardytų galimų infekcinės ligos požymių pasireiškimo:	Ką dar turėtumėte žinoti? Retai Blitzima vartojimo metu gali pasireikšti sunki galvos smegenų infekcinė liga, vadinama „progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija“ arba PDL. Ši liga gali būti mirtina. • PDL požymiais gali būti: – Sumišimas, sutrikusi atmintis ar apsunkintas mąstymas – Sutrikusi koordinacija arba pakitusi eisena bei kalba – Susilpnėjusi vienos kūno pusės raumenų jėga ar raumenų silpnumas – Neryškus matymas ar sutrikęs regėjimas. Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Taip pat turite jiems pasakyti apie gydymąsi Blitzima. Kur galėtumėte gauti daugiau informacijos? Daugiau informacijos pateikiama Blitzima pakuotės lapelyje. Gydymo pradžios data ir kontaktiniai duomenys Paskutiniosios infuzijos data: _____ Pirmosios infuzijos data: _____ Paciento vardas ir pavardė: _____ Gydytojo vardas ir pavardė: _____ Gydytojo kontaktiniai duomenys: _____ Įsitikinkite, kad turite visų Jūsų vartojamų vaistų sąrašą, kai vykstate vizitui pas sveikatos priežiūros specialistą. Jeigu turite bet kokių su šiuo lapelyje nurodyta informacija susijusių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
---	--

• Karščiavimas ar nuolatinis kosulys • Sumažėjęs kūno svoris • Skausmo pasireiškimas be aiškaus susižalojimo • Bendro negalavimo pojūtis ar vangumas. Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Taip pat turite jiems pasakyti apie gydymąsi <u>Blitzima</u>.	
--	--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Blitzima 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Blitzima 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

rituksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Blitzima ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Blitzima
3. Kaip vartoti Blitzima
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Blitzima
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Blitzima ir kam jis vartojamas

Kas yra Blitzima

Blitzima sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos rituksimabu. Tai yra baltymo, vadinamo monokloniniu antikūnu, rūšis. Vaistas jungiasi prie baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B limfocitais, paviršiaus. Prisijungęs prie šių ląstelių paviršiaus rituksimabas sukelia jų žūtį.

Kam Blitzima vartojamas

Blitzima gali būti vartojamas suaugusiesiems ir vaikams kelioms skirtingoms ligoms gydyti. Blitzima Jums gali būti paskirtas gydyti:

a) Ne Hodžkino limfomą

Tai limfinio audinio (limfinės sistemos dalies) liga, kuri pažeidžia B limfocitais vadinamas baltąsias kraujo ląsteles.

Suaugusiesiems Blitzima gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“. Suaugusiems pacientams, kuriems baigtas pradinis gydymas ir jis buvo veiksmingas, Blitzima gali būti toliau vartojamas 2 metus.

Vaikams ir paaugliams Blitzima vartojamas kartu su „chemoterapija“.

b) Lėtinę limfocitinę leukemiją

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) yra dažniausia suaugusių žmonių leukemijos rūšis. LLL pažeidžia tam tikrus limfocitus B ląsteles, kurios, kurie susidaro kaulų čiulpuose ir vystosi limfmazgiuose. LLL sergantys ligoniai turi per daug nenormalių limfocitų, kurie kaupiasi daugiausia kaulų čiulpuose ir kraujyje. Šių nenormalių B limfocitų dauginimasis sukelia simptomus, kurie gali Jums atsirasti. Blitzima kartu su chemoterapija ardo šias ląsteles, o biologinis vyksmas palaipsniui jas pašalina iš kraujo.

c) Granulimatozę su poliangitu arba mikroskopinį poliangitą

Blitzima vartojamas granulimatoze su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granulimatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems suaugusiems pacientams bei 2 metų ir vyresniems vaikams gydyti, vaisto vartojama kartu su kortikosteroidais. Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas yra dvi kraujagyslių uždegiminių ligų formos, kurios daugiausia pažeidžia plaučius ir inkstus, tačiau taip pat gali pažeisti ir kitus organus. Šių ligų išsivystymą lemia B limfocitai.

d) Paprastoji pūslinė

Blitzima vartojamas vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja pūsline sergantiems pacientams gydyti. Paprastoji pūslinė yra autoimuninė būklė, sukelianti skausmingų pūslių ant odos ir burnos, nosies, gerklės bei lytinių organų gleivinėje susidarymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Blitzima

Blitzima vartoti draudžiama, jeigu:

- yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiams baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- šiuo metu sergate sunkia, aktyvia infekcine liga;
- yra susilpnėjusi Jūsų imuninė sistema;
- Jums yra sunkus širdies nepakankamumas arba sunki nekontroliuojama širdies liga ir Jūs sergate granuliomatoze su poliangitu, mikroskopiniu poliangitu arba paprastąja pūsline.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių, Blitzima nevartokite. Jeigu dėl to abejojate, prieš Jums suleidžiant Blitzima pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš Jums suleidžiant Blitzima:

- jeigu anksčiau sirgote arba dabar galite sirgti hepatitu, nes retais atvejais vartojant Blitzima gali vėl suaktyvėti hepatito B infekcija ir labai retai tai gali būti mirtina; pacientai, kuriems yra buvusi hepatito B infekcija, bus gydytojo atidžiai stebimi, ar neatsiranda šios infekcijos požymių;
- jeigu esate sirgę širdies liga (pvz., krūtinės angina, sustiprėjusiu ar nereguliariu širdies plakimu arba širdies nepakankamumu) arba Jums buvo kvėpavimo sutrikimų.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant Blitzima pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Gydytojui gali reikėti imtis specialių Jūsų būklės stebėjimo priemonių gydymo Blitzima metu.

Taip pat pasitarkite su savo gydytoju, jeigu manote, kad netrukus Jus reikės vakcinuoti, įskaitant vakcinaciją prieš kelionę į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima vakcinuoti, kai gydoma Blitzima arba artimiausiais mėnesiais po gydymo Blitzima. Gydytojas patikrins, ar Jus reikia vakcinuoti prieš gydymą Blitzima.

Jeigu sergate granuliomatoze su poliangitu, mikroskopiniu poliangitu arba paprastąja pūsline, taip pat pasakykite gydytojui:

- jeigu manote, kad Jums yra infekcija, nors ir lengva, pavyzdžiui, peršalimas. Ląstelės, kurias slopina Blitzima, padeda kovoti su infekcija, todėl prieš pradedant gydyti Blitzima reikia palaukti, kol infekcija praeis. Taip pat pasakykite gydytojui, jei praeityje Jums buvo daug infekcijų arba sirgote sunkiomis infekcijomis;

Vaikams ir paaugliams

Ne Hodžkino limfoma

Blitzima gali būti vartojamas vaikams ir paaugliams (6 mėnesių amžiaus ir vyresniems), sergantiems ne Hodžkino limfoma, o būtent CD20 teigiama difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), Berkito (*Burkitt*) limfoma (BL) ar Berkito (*Burkitt*) leukemija (ūmine subrendusių B ląstelių leukemija) (ÜBLL) arba į Berkito (*Burkitt*) panašia limfoma (BPL), gydyti.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni nei 18 metų amžiaus, prieš vartodami šį vaistą pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Granuliomatozė su poliangitu arba mikroskopinis poliangitas

Blitzima gali būti vartojamas suaugusiems pacientams bei 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granuliomatoze su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granuliomatoze) ar

mikroskopiniu poliangitu, gydyti. Yra nedaug duomenų apie Blitzima vartojimą vaikų ir jaunų pacientų, sergančių kitomis ligomis, gydymui.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni nei 18 metų amžiaus, prieš vartodami šį vaistą pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Kiti vaistai ir Blitzima

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Tai apima ir be recepto įsigytus vaistus bei augalinius vaistus. Tai svarbu, kadangi Blitzima gali daryti įtaką kai kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Blitzima poveikiui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Gydytojas gali Jums nurodyti nevertoti šių kitų vaistų likus 12 valandų iki Blitzima leidimo. Taip yra todėl, kad kai kuriems žmonėms Blitzima vartojimo metu sumažėja kraujospūdis;
- jeigu anksčiau vartojote vaistų, kurie gali veikti Jūsų imuninę sistemą, pavyzdžiui, chemoterapinių ar imunosupresinių vaistų.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to abejojate), prieš Jums leidžiant Blitzima pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą būtinai pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojai. Tai reikalinga todėl, kad Blitzima gali prasiskverbti pro placentą ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisinga moteris, Jūs ir Jūsų partneris Blitzima vartojimo metu turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Šias priemones taip pat turite naudoti ir 12 mėnesių nuo paskutiniosios Blitzima dozės vartojimo.

Blitzima vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat nežindykite kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios Blitzima dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad Blitzima labai nendidelis kiekis patenka į žindyvės pieną. Kadangi ilgalaikis poveikis žindomiems kūdikiams nėra žinomas, saugumo sumetimais gydymo Blitzima metu ir 6 mėnesius po jo žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar Blitzima veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

Blitzima sudėtyje yra polisorbato 80

Šio vaisto 10 ml buteliuke yra 7 mg polisorbato 80 (E433), o 50 ml buteliuke yra 35 mg polisorbato 80 (E433), o tai atitinka 0,7 mg/ml (10 ml buteliuke) arba 3,5 mg/ml (50 ml buteliuke). Polisorbatai gali sukelti alergines reakcijas. Pasakykite gydytojui, jei turite kokių nors žinomų alergijų.

Blitzima sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 10 ml tūrio flakone yra 52,6 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), o kiekviename 50 ml tūrio flakone yra 263,2 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,6 % (10 ml flakone) ir 13,2 % (50 ml flakone) didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip skiriamas Blitzima

Kaip Blitzima skiriamas

Blitzima Jums leis gydytojas arba slaugytoja, kurie turi patirties Jūsų ligos gydymo srityje. Šio vaisto vartojimo metu gydytojas arba slaugytoja atidžiai stebės Jūsų būklę. Tai būtina, jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių.

Gydymo pradžioje Jums visada bus skiriama Blitzima lašinė infuzija į veną.

Prieš Blitzima vartojimą skiriami vaistai

Prieš Jums leidžiant Blitzima, gydytojas Jums paskirs kitų vaistų (tai vadinama premedikacija), norėdamas apsaugoti nuo šalutinių reiškinių pasireiškimo ar juos palengvinti.

Kokia dozė Jums bus skiriama ir kaip dažnai

a) Jeigu gydoma nuo ne Hodžkino limfomos

- *Jei Jums skiriamas tik Blitzima*
Blitzima Jums bus leidžiamas kartą per savaitę 4 savaites. Blitzima gydymo kursai gali būti kartojami.
- *Jei Blitzima Jums skiriamas kartu su chemoterapija*
Blitzima Jums bus leidžiamas tą pačią chemoterapijos vartojimo dieną. Paprastai vaistų bus skiriama kartą kas 3 savaites iki 8 kartų.
- Jei pradinis gydymas bus veiksmingas, toliau gali būti skiriamas Blitzima kas 2–3 mėnesius dvejus metus. Jūsų gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą priklausomai nuo to, ar vaistas bus veiksmingas.
- Jei esate jaunesni kaip 18 metų, Blitzima Jums bus leidžiamas kartu su chemoterapija. Per 3,5-5,5 mėnesių trukmės laikotarpį Blitzima Jums bus skiriamas iki 6 kartų.

b) Jeigu gydoma nuo lėtinės limfocitinės leukemijos

Gydant Blitzima kartu su chemoterapija, Blitzima infuzijos daromos paskutinę dieną prieš pirmąjį ciklą, paskui pirmąjį kiekvieno ciklo dieną, iš viso 6 ciklus. Kiekvieno ciklo trukmė 28 dienos. Chemoterapija turi būti atliekama po Blitzima infuzijos. Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia papildomo palaikomojo gydymo.

c) Jeigu gydoma nuo granuliomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Gydymui skiriamos keturios atskiros Blitzima infuzijos kas savaitę. Paprastai prieš pradedant gydyti Blitzima pacientams skiriamos kortikosteroidų injekcijos. Bet kuriuo metu Jūsų būklei gydyti gydytojas gali skirti per burną vartojamų kortikosteroidų.

Jeigu Jūs esate 18 metų ir vyresni ir Jūsų organizmas gerai reaguoja į šį gydymą, Blitzima Jums gali būti paskirtas palaikomajam gydymui. Tuomet bus skiriamos 2 atskiros vaisto infuzijos su 2 savaitėmis pertrauka tarp jų, o vėliau bus skiriama po 1 infuziją kas 6 mėnesius bent dvejus metus. Gydytojas gali nuspręsti Jus gydyti Blitzima ir ilgiau (iki 5 metų), priklausomai nuo to, kaip gerai Jūsų organizmas reaguoja į šį vaistą.

d) Jeigu gydoma paprastoji pūslinė

Kiekvieną gydymo kursą sudaro dvi atskiros infuzijos, kurios suleidžiamos su 2 savaitėmis pertrauka. Jeigu Jūsų organizmas gerai reaguoja į gydymą, Jums gali būti paskirtas palaikomasis gydymas Blitzima. Palaikomajam gydymui vaisto infuzija bus paskirta praėjus 1 metams ir 18 mėnesių po pradinio gydymo kurso, o vėliau infuzijos bus skiriamos kas 6 mėnesius jeigu reikia; gydytojas gali pakeisti tokį gydymą, priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į šį vaistą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai šalutinis poveikis yra silpnas arba vidutinio stiprumo, tačiau kartais gali būti stiprus ir jį reikia gydyti. Retai kai kurios reakcijos būna mirtinos.

Reakcijos į infuziją

Pirmosios infuzijos metu arba per pirmąsias 24 valandas po infuzijos gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis ir drebulys. Rečiau kai kuriems ligoniams gali atsirasti infuzijos vietos skausmas, odos pūslelių, niežulys, pykinimas (šleikštulys), nuovargis, galvos skausmas, pasunkėjęs kvėpavimas,

liežuvio ar žiočių paburkimas, nosies niežulys ar sloga, vėmimas, karščio pylimas ar nereguliarus širdies plakimas, širdies priepuolis ar mažas trombocitų skaičius. Jeigu sergate širdies liga ar krūtinės angina, šios reakcijos gali pasunkėti. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui atsiranda bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami pasakykite infuziją atliekančiam asmeniui**, nes infuziją gali tekti sulėtinti arba kuriam laikui nutraukti. Gali reikėti papildomai gydyti, pavyzdžiui, antihistamininiais vaistais arba paracetamoliu. Kai simptomai praeina arba susilpnėja, infuziją galima tęsti. Po antrosios infuzijos šių reakcijų tikimybė yra mažesnė.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti Blitzima vartojimą, jei šios reakcijos bus sunkios.

Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireikštų toliau nurodytų infekcijos požymių:

- karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, deginantis skausmas šlapinantis arba silpnumo ar bendro negalavimo pojūtis;
- atminties praradimas, apsunkintas mąstymas, pasunkėjęs vaikščiojimas ar apakimas – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PDL).
- karščiavimas, galvos skausmas ir kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija (ataksija), asmenybės pasikeitimas, haliucinacijos, sutrikusi sąmonė, traukuliai ar koma – tai gali pasireikšti dėl sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (enterovirusinio meningoencefalito)

Jei esate gydomas Blitzima, didesnė tikimybė, kad susirgsite infekcine liga.

Dažnai tai būna peršalimas, tačiau pasitaikė ir plaučių uždegimo ar šlapimo takų infekcijos ir sunkios virusinės infekcijos atvejų. Šie reiškiniai išvardyti toliau skyriuje „Kiti šalutiniai reiškiniai“.

Jeigu Jūs esate gydoma(s) nuo granuliomatozės su poliangitu, mikroskopinio poliangito ar paprastosios pūslinės, šią informaciją Jūs taip pat rasite „Paciento budrumo lapelyje“, kurį Jums duos gydytojas. Svarbu saugoti šį budrumo lapelį ir parodyti jį partneriui ar globėjui.

Odos Reakcijos

Labai retai gali pasireikšti sunkios pūslinės odos būklės, kurios gali būti pavojingos gyvybei. Gali atsirasti odos ir gleivinės (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ir akių vokų gleivinės) paraudimas, dažnai susijęs su pūslių susidarymu, taip pat gali pasireikšti karščiavimas. **Jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš nurodytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas šalutinis poveikis

a) Jei Jums arba Jūsų vaikui skiriamas gydymas nuo ne Hodžkino limfomos arba lėtinės limfocitinės leukemijos

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bakterijų ar virusų sukeltos infekcijos, bronchitas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kartu su karščiavimu ar be jo, sumažėjęs trombocitais vadinamų kraujo ląstelių skaičius;
- pykinimas;
- lizdinis galvos plikimas, šaltrkrėtis, galvos skausmas;
- susilpnėjęs imunitetas dėl kraujyje sumažėjusio tam tikrų imunoglobulinais (IgG) vadinamų antikūnų, kurie padeda organizmui kovoti su infekcijomis, kiekio.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo infekcija (sepsis), pneumonija, juostinė pūslelinė, peršalimas, bronchų infekcijos, grybelių sukeltos infekcijos, nežinomo sukėlėjo sukeltos infekcijos, prienosinių ančių uždegimas, hepatitas B;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius;
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, kūno svorio sumažėjimas, veido ir kūno pabrinkimas,

padidėjusi kraujo fermento „laktatdehidrogenazės“ (LDH) kiekis, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje;

- neįprastas odos jutimas, pavyzdžiui, tirpimas, dilgčiojimas, dūrimas, deginimas, šliaužiančios odos jutimas, sumažėjęs lietimą pojūtis;
- neramumo pojūtis, nemiga;
- ryškus veido ir kitų odos sričių paraudimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo;
- svaigulys, nerimas;
- padidėjęs ašarų susidarymas, ašarų latakų veiklos sutrikimas, akių junginės uždegimas (konjunktyvitas);
- spengimas ausyse, ausų skausmas;
- širdies sutrikimai (širdies smūgis, nereguliarus širdies plakimas, nenormaliai greitas širdies plakimas);
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, ypač kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus;
- kvėpavimo takų sienelių raumenų įsitempimas ir dėl to pasireiškiantis švokštimas (bronchų spazmas), plaučių, gerklės ir (arba) prienosinių ančių uždegimas ar dirginimas, dusulys, sloga;
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, ryklės ir burnos dirginimas ir (arba) išopėjimas, rijimo sutrikimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas;
- valgymo sutrikimai, mažas suvalgyto maisto kiekis, dėl to mažėjantis kūno svoris;
- dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas;
- raumenų sutrikimai, nenormalus raumenų tonuso padidėjimas, sąnarių ar raumenų skausmas, nugaros ir kaklo skausmas;
- naviko skausmas;
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai;
- sutrikusi daugelio organų veikla.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikęs kraujo krešėjimas, sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių gamyba, sustiprėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas (aplatinė hemolizinė anemija), limfmazgių patinimas ar padidėjimas;
- bloga nuotaika ir domėjimosi įprastine veikla ar malonumais praradimas, nervingumas;
- skonio jutimo sutrikimas, pavyzdžiui, pakitęs skonio pojūtis;
- širdies sutrikimai, pavyzdžiui, suretėjęs širdies plakimas, krūtinės skausmas (krūtinės angina);
- astma, sumažėjęs vidaus organus pasiekiančio deguonies kiekis;
- pilvo padidėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinas (IgM) vadinamų antikūnų kiekis kraujyje, žūstančių vėžinių ląstelių irimo sukeltas biocheminių medžiagų pusiausvyros sutrikimas kraujyje;
- rankų ir kojų nervų pažeidimas, veido paralyžius;
- širdies nepakankamumas;
- kraujagyslių uždegimas, įskaitant tokį, kuris sukelia odos simptomus;
- kvėpavimo nepakankamumas;
- žarnų sienelės pažeidimas (prakiurimas);
- sunkios odos ligos, pasireiškiančios pūslių susidarymu ir galinčios kelti pavojų gyvybei; gali pasireikšti odos arba gleivinių (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ar akių vokų gleivinių) paraudimas, dažnai kartu gali susidaryti pūslių ir pasireikšti karščiavimas;
- inkstų nepakankamumas;
- sunkus regėjimo netekimas.

Šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnis nežinomas:

- vėlyvas baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- iš karto po infuzijos pasireiškiantis trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kuris gali būti grįžtamas, bet kuris retais atvejais gali būti mirtinas;
- klausos netekimas, kitų jutimų sutrikimas;

- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas)

Vaikams ir paaugliams, sergantiems ne Hodžkino limfoma

Iš esmės, ne Hodžkino limfoma sergantiems vaikams ir paaugliams pastebėti šalutiniai reiškiniai buvo panašūs į nustatytuosius reiškinius suaugusiesiems, sergantiems ne Hodžkino limfoma arba lėtine limfocitine leukemija. Dažniausiai nustatyti šalutiniai reiškiniai buvo karščiavimas, susijęs su sumažėjusiu tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) kiekiu, burnos gleivinės uždegimas ar išopėjimas bei alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.

b) Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas gydomi nuo granulimatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijos, šlapimo takų infekcijos (skausmas šlapinantis), peršalimas ir *herpes* infekcija,
- alerginės reakcijos, kurių dažniausiai pasireiškia infuzijos metu, bet gali atsirasti iki 24 valandų po infuzijos,
- viduriavimas,
- kosulys ar dusulys,
- kraujavimas iš nosies,
- padidėjęs kraujospūdis,
- sąnarių ar nugaros skausmas,
- raumenų trūkčiojimai ar drebėjimas,
- svaigimo pojūtis,
- tremoras (drebėjimas, dažniausiai plaštakų),
- sunkumas užmigti (nemiga),
- plaštakų ar čiurnų patinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nevirškinimo pojūtis,
- vidurių užkietėjimas,
- odos bėrimas, įskaitant aknę arba spuogus,
- karščio pylimas arba odos paraudimas,
- karščiavimas,
- nosies užgulimas ar varvėjimas,
- įtempti ar skausmingi raumenys,
- raumenų skausmas arba plaštakų ir pėdų skausmas,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė),
- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje,
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje,
- pakitęs širdies susitraukimų ritmas arba greitesnis nei įprasta širdies plakimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sunkios pūslinės odos būklės, kurios gali būti pavojingos gyvybei. Gali pasireikšti odos ir gleivinės (pavyzdžiui, burnos ertmės, lyties organų ar akių vokų gleivinės) paraudimas, dažnai kartu gali susidaryti pūslių ir pasireikšti karščiavimas,
- ankstesnės hepatito B infekcijos atsinaujinimas.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios virusinės infekcijos
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas).

Vaikai ir paaugliai, sergantys granulimatoze su poliangiitu ar mikroskopiniu poliangiitu

Iš esmės, šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems granulomatoze su poliangiitu ar mikroskopiniu poliangiitu, buvo panašūs į nustatytuosius reiškinius suaugusiesiems, sergantiems granulimatoze su poliangiitu ar mikroskopiniu poliangiitu. Dažniausias stebėtas šalutinis poveikis

buvo infekcijos, alerginės reakcijos ir pykinimas.

c) Jeigu gydoma paprastoji pūslinė

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos, kurių dažniausiai pasireiškia infuzijos metu, bet gali atsirasti iki 24 valandų po infuzijos,
- galvos skausmas,
- infekcijos, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijos,
- ilgai trunkanti depresija,
- plaukų slinkimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, pavyzdžiui, įprastas peršalimas, herpes infekcija, akių infekcija, burnos pienligė ir šlapimo takų infekcijos (skausmas šlapinantis),
- nuotaikos sutrikimai, pavyzdžiui, dirglumas ir depresija,
- odos sutrikimai, pavyzdžiui, niežulys, dilgėlinė ir gerybiniai navikai,
- nuovargio ar svaigimo jausmas,
- karščiavimas,
- skausmingi sąnariai ar nugara,
- pilvo skausmas,
- raumenų skausmas,
- greitesnis nei įprastai širdies plakimas.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios virusinės infekcijos,
- galvos smegenų ir dangalų infekcija ar uždegimas (enterovirusinis meningoencefalitas).

Vartojant Blitzima taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai. Jei Blitzima vartojamas kartu su kitais vaistais, kai kuriuos šalutinius reiškinius gali sukelti pastarieji.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Blitzima

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Be to, šį vaistą gamintojo dėžutėje galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip vieną laikotarpį iki 10 dienų, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Šiuo atveju vaistą vėl padėti į šaldytuvą saugoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Blitzima sudėtis

- Veiklioji Blitzima medžiaga yra rituksimabas.
10 ml tūrio flakone yra 100 mg rituksimabo (10 mg/ml).
50 ml tūrio flakone yra 500 mg rituksimabo (10 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, trinatrio citratas dihidratas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Blitzima sudėtyje yra natrio“).

Blitzima išvaizda ir kiekis pakuotėje

Blitzima yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui.

10 ml tūrio flakonai – pakuotėje yra 2 flakonai.

50 ml tūrio flakonai – pakuotėje yra 1 flakonas arba 2 (2 x 1) buteliukai (sudėtinė pakuotė).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

Gamintojas

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
Vokietija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles 06410, Biot
Prancūzija

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Ispanija

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH Tel. +49
(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L
Tel: +34 910 498 478

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.