

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rituzena 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg rituksimabo.

Kiekviename koncentrato ml yra 10 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 jonitmainų chromatografijos metodais, įskaitant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rituzena vartojamas suaugusiems asmenims gydyti pagal toliau išvardytas indikacijas.

Ne Hodžkino limfoma (NHL)

Rituzena vartojamas negydytai III–IV stadijos folikulinei limfomai gydyti kartu su chemoterapija.

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

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

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

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

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Rituzena kartu su gliukokortikoidais skiriamas remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granuliomatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

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

Granuliomatoze su poliangitu (Wegenerio (*Wegener*) granuliomatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams prieš pirmąją Rituzena infuziją 1–3 dienas rekomenduojama į veną suleisti po 1 000 mg metilprednizolono paros dozę (paskutinioji metilprednizolono dozė gali būti leidžiama tą pačią dieną kaip pirmoji Rituzena infuzija). Vėliau gydymo Rituzena 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).

Dozavimas

Ne Hodžkino limfoma

Folikulinė ne Hodžkino limfoma

Sudėtinė terapija

Rekomenduojama Rituzena, vartojama 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.

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

Monoterapija

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Rituzena, vartojama kaip vienintelis vaistas suaugusių pacientų, sergančių III–IV stadijos chemoterapijai atsparia arba antrą ar daugiau kartų po chemoterapijos pasikartojusia folikuline limfoma, indukcinėi 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 Rituzena buvo veiksmingas, rekomenduojama Rituzena dozė kartotinei monoterapijai yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites (žr. 5.1 skyrių).

Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

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

Dozės reguliavimas gydymo metu

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

Lėtinė limfocitinė leukemija

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 Rituzena infuzijos rekomenduojama į veną suleisti 100 mg prednizono ar prednizolono, kad sumažėtų ūminės reakcijos į infuziją ir (arba) citokinų išsiskyrimo sindromo dažnis ir sunkumas.

Rekomenduojamoji Rituzena, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytiems ir pakartotinai susirgusiems ar gydymui atspariems pacientams yra 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, leidžiama nulinę pirmo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – po 500 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją kiekvieno naujo ciklo dieną, iš viso šešis ciklus. Chemoterapija turi būti pradėdama po Rituzena infuzijos.

Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

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

Rekomenduojama Rituzena dozė ligos remisijai sukelti pacientams, sergantiems granulimatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, yra 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites (iš viso skiriamos keturios infuzijos).

Prireikus pacientus, sergančius granulimatoze su poliangitu ar mikroskopiniu poliangitu, gydymo Rituzena metu ir po jo rekomenduojama gydyti profilaktiškai nuo *Pneumocystis jiroveci* pneumonijos (PCP).

Specialios pacientų grupės

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Rituzena saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Paruoštas Rituzena tirpalas turi būti infuzuojamas į veną per atskirą infuzijos sistemą. Negalima paruoštą 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 pagreitinti.

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

Visos indikacijos

Kitas Rituzena 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.

4.3 Kontraindikacijos

Kontraindikacijos ne Hodžkino limfomai ir lėtinei limfocitinei leukemijai 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.

Kontraindikacijos reumatoidiniam artritui gydyti, granuliozatozei su poliangitu ir mikroskopiniam poliangitui 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

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai rašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Kiekvienam nuo reumatoidinio artrito, granuliozatozės su poliangitu ir mikroskopinio poliangito maksimumo gydomam pacientui prieš kiekvieną infuziją reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Budrumo lapelyje yra svarbi saugumo informacija pacientams apie galimą padidėjusį infekcijų pavojų, įskaitant PDL.

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius mirtį lėmusius PDL atvejus rituksimabą vartojusiems pacientams. 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 rituksimabo 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 rituksimabo, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

Ne Hodžkino limfoma ir lėtinė limfocitinė leukemija

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant rituksimabo 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, šaltkrėtimu, drebuliu, dilgėline ir angioedema. Šis sindromas gali būti susijęs su kai kuriais naviko irimo sindromo požymiais, pavyzdžiui, hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, ūminis inkstų nepakankamumas, 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 tikiant 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 tik 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 tirpalo ar bronchus

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

Širdies sutrikimai

Rituksimabu gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija, pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas, širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl pacientus, sergančius širdies liga ir (arba) gydomus kardiotoksiniais chemoterapiniais vaistais, reikia dažnai stebėti.

Toksinis poveikis kraujui

Nors rituksimabo, 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 rituksimabo reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų ir trombocitų skaičių.

Infekcijos

Gydant rituksimabo gali pasireikšti sunkios infekcijos, įskaitant mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Rituksimabo neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems aktyvia, sunkia infekcija (pvz., tuberkulioze, sepsiu ir oportunistinėmis infekcijomis, žr. 4.3 skyrių).

Gydytojai turi būti atsargūs svarstydami rituksimabo skyrimą pacientams, sirgusiems besikartojančiomis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergantiems ligomis, kurios gali sudaryti sąlygas sunkioms infekcijoms pasireikšti (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą gydant rituksimabu, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių asmenų taip pat buvo gydomi citotoksiniiais chemoterapiniais vaistais. Negausūs vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia/atsparia LLL, duomenys leidžia iškelti prielaidą, kad gydymas rituksimabu gali padidinti netgi pirminės hepatito B infekcijos baigtį. Prieš pradėdant gydymą rituksimabo visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Visiems pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo rituksimabo skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

Gauta pranešimų apie labai retus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus vartojant rituksimabo po registracijos ne Hodžkino limfomai ir LLL gydyti (žr. 4.8 skyrių). Dauguma pacientų buvo gydomi rituksimabu kartu su chemoterapija arba tai buvo vienas iš gydymo

komponentų po kamieninių kraujodaros ląstelių persodinimo.

Imunizacija

Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis saugumas po NHL ir LLL gydymo rituksimabo netirtas, todėl vakcinuoti gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama. Rituksimabo gydytus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į negyvas vakcinas gali būti mažesnis. Nerandomizuoto tyrimo duomenimis, recidyvuojančia nedidelio laipsnio NHL sergančius 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.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromą) ir Stevens–Johnson sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju ir kai įtariamas priežastinis ryšys su rituksimabo vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Reumatoidinis artritas, granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Metotreksatu negydyti ligoniai, sergantys reumatoidiniu artritu

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

Su infuzija susijusios reakcijos

Rituksimabo gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas (SISR), kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Prieš kiekvieną rituksimabo infuziją būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš analgetinio antipiretinio vaistinio preparato ir antihistamininio vaistinio preparato. Siekiant sumažinti SISR pasireiškimų dažnį ir sunkumą, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams prieš kiekvieną rituksimabo infuziją taip pat būtina skirti premedikaciją gliukokortikoidais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Vaistiniam preparatui patikus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias SISR, pasireiškusias reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams. Dauguma klinikinių tyrimų metu praneštų su infuzija susijusių reiškinų reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo alerginės reakcijos, kaip antai, galvos skausmas, niežulys, ryklės patinėjimas, 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, druskos tirpalų 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 medicininių 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 rituksimabo, reikia turėti paruoštų vaistinių preparatų 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 rituksimabo 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 nuo hipertenzijos.

Pacientams, sergantiems granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, pasireiškusių SISF pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Širdies sutrikimai

Rituksimabu gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl širdies liga sergančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. anksčiau pateiktą informaciją poskyryje „Su infuzija susijusios reakcijos“).

Infekcijos

Atsižvelgiant į rituksimabo veikimo mechanizmą ir į žinomus dalykus, kad F ląstelės svarbios palaikant normalų imuninės sistemos atsaką, po gydymo rituksimabo 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 rituksimabo pacientus, sirgusius kartotinėmis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergančius ligomis, sudarančiomis palankias sąlygas sunkioms infekcijoms, pvz., hipogamaglobulinemija (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti rituksimabo rekomenduojama nustatyti imunoglobulinų koncentraciją.

Jei gydant rituksimabo atsiranda infekcijos požymių ar simptomų, paciento būklę reikia skubiai įvertinti ir tinkamai gydyti. Prieš tolesnį gydymo rituksimabo kursą paciento būklę reikia iš naujo įvertinti, atsižvelgiant į galimą infekcijos pavojų.

Gauta labai retų pranešimų apie mirtinus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus po reumatoidinio artrito ir autoimuninių ligų, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą, gydymo rituksimabu.

Hepatito B infekcija

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus gydant rituksimabu reumatoidiniu artritu, granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančius pacientus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Prieš pradėdant gydymą rituksimabo visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Visiems pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo rituksimabo skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

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).

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinę epidermio nekrolizę (Lyell'io sindromą) ir Stevens–Johnson sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju ir kai įtariamas priežastinis ryšys su rituksimabo vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Imunizacija

Prieš gydymą rituksimabo gydytojas turi peržiūrėti paciento skiepijų būklę ir vadovautis esamais skiepijų nurodymais. Vakcinaciją reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki pirmosios rituksimabo dozės.

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

Rituksimabo gydomus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į ne gyvas vakcinas gali būti mažesnis. Randomizuoto tyrimo duomenimis, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų rituksimabu ir metotreksatu, atsako į skiepijimą stabligės atgaminimo antigeno dažnis buvo panašus (39 % palyginti su 42 %), o į skiepijimą pneumokokine polisacharidine vakcina – mažesnis (43 % palyginti su 82 % bent pagal dviejų pneumokokų serotipų antikūnus), taip pat mažesnis į skiepijimą KLH neoantigeno (47 % palyginti su 93 %), kai skiepijama praėjus 6 mėnesiams po rituksimabo vartojimo, palyginti su gydymu vien metotreksatu. Jeigu gydant rituksimabo būtina skiepyti negyvomis vakcinomis, skiepijimą 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, raudošukę, 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 rituksimabo ir kitus antireumatinčius vaistinius preparatus, 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 vaistinius preparatus) saugumą po gydymo rituksimabo (žr. 4.5 skyrių). Pagal turimus duomenis, kai šie vaistiniai preparatai vartojami po ankstesnio gydymo rituksimabu, kliniškai svarbių infekcijų dažnis nepakinta, tačiau jei po gydymo rituksimabo vartojami biologiniai vaistiniai preparatai ir (arba) LEKVNR, pacientus reikia dažnai stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių.

Piktybinės ligos

Imunomodulatoriai gali padidinti piktybinių ligų pavojų. Pagal nedidelį reumatoidinio artrito gydymo rituksimabu patirtį (žr. 4.8 skyrių), esami duomenys padidėjusio piktybinių ligų pavojaus nerodo, tačiau šiuo metu negalima teigti, kad galimos solidinių navikų atsiradimo rizikos nėra.

4.1. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kol kas yra mažai duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką su rituksimabo.

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 pelių baltymų antikūnų arba antichimerinių antikūnų (HAMA/HACA), gali

pasireikšti alergija arba padidėjusio jautrumo reakcija vartojant diagnostikai arba gydymui kitus monokloninius antikūnus.

Po gydymo rituksimabu 283 reumatoidiniu artritu sergantys ligoniniai 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 rituksimabo 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 rituksimabo. 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 stebimas 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

Nežinoma, ar rituksimabo patenka į motinos pieną. Kadangi moters IgG išsiskiria su pienu, be to, rituksimabo aptikta žindančių beždžionių piene, rituksimabo gydomai moteriai ir 12 mėnesių po gydymo rituksimabo kūdikio žindyti negalima.

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

Saugumo savybių santrauka (ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo pacientams)

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 vaistą (NRV) gydant pacientus rituksimabu buvo SISR, kurios daugumai pacientų pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Su infuzija susijusių simptomų dažnis žymiai mažėjo atliekant naujas 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 vaistą, 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 NRV, 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, pateiktas 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka. Reiškinių dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

NRV, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“.

1 lentelė. NRV, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos rituksimabu ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po vaisto registracijos metu

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	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, hepatitas B ¹		Sunki virusinė infekcija ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i> infekcija	PDL	
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 ³	Vėlyva neutropenija ³
Ūminės sistemos sutrikimai	Reakcijos, susijusios su infuzija ⁴ , angioneurozinė edema	Padidėjęs jautrumas		Anafilaksija	Naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas ⁴ , seruminė liga	Su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocitopenija ⁴

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
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 jautumas		Periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius ⁵	Galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimai
Akių sutrikimai		Sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			Sunkus regos sutrikimas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas, ausų skausmas				Klausos sutrikimas ⁵
Širdies sutrikimai		*Miokardo infarktas ^{4 ir 6} , aritmija, *priesirdžių virpėjimas, tachikardija, *širdies sutrikimas	*Kairiojo skilvelio nepakankamumas, *supraventrikulinė tachikardija, *skilvelinė tachikardija, *stenokardija, *miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai ^{4 ir 6}	Širdies nepakankamumas ^{4 ir 6}	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Bronchių spazmas ⁴ , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga ⁷	Kvėpavimo nepakankamumas ⁴	Plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija ⁷	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys, išbėrimas, *plikimas	Dilgėlinė, prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, *odos sutrikimai			Sunkios pūslinės odos reakcijos, Stevens–Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (Lyell sindromas) ⁷	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					Inkstų funkcijos nepakankamumas ⁴	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, ⁺ nuovargis, ⁺ drebulys, ⁺ daugelio organų nepakankamumas ⁴	Infuzijos vietos skausmas			
Tyrimai	Sumažėjusi IgG koncentracija					

Visų reiškinių nurodytas bet kurio sunkumo laipsnio reakcijų dažnis (nuo lengvų iki sunkių), išskyrus reiškinius, pažymėtus „+“, 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 tydant recidyvuojančią ar atsparią LLL.

² žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau

³ žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau

⁴ žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus

⁵ galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairių laikų, net po kelių mėnesių po gydymo rituksimabu pabaigos

⁶ pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcijomis su infuzija

⁷ įskaitant mirtinus atvejus

Klinikinių tyrimų metu toliau išvardytos būklės buvo vertintos kaip nepageidaujami reiškiniai, 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.

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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, šaltčio krėtimas ir drebulys. Kiti simptomai buvo kraujo priplūdymas 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.

Infekcijos

Rituksimabas mažino 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)) ir hepatito C virusas. Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metu. 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 $1 \times 10^9/l$ išliekanti 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, pasireiškusių praėjus daugiau kaip keturioms savaitėms po paskutinės rituksimabo infuzijos. Atliekant pagrindinį LLL tyrimą, Binet C stadijos R-FC grupės pacientams nepageidaujamų reiškinių pasitaikė dažniau, palyginti su FC grupe (R-FC grupėje – 83 %, o FC – 71 %). Skiriant 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 gydymų ir

stebimų pacientų grupėse buvo panašūs. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkūs nepageidaujami 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 % ir 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 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, sukėlusį 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 pasireiškusių toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Pacientų subpopuliacijos taikant rituksimabo monoterapiją

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4 laipsnio NRV dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (< 65 metų).

Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4 laipsnio NRV pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio NRV dažnumas abiejose grupėse buvo panašus.

Kartotinis gydymas

Kartotinai rituksimabu gydomiems pacientams NRV (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 pacientai (≥ 65 metų)

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 (< 65 metų) pacientams

Saugumo savybių santrauka (reumatoidinio artrito gydymo patirtis)

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 aukštą nepageidaujamų reakcijų pobūdį, kuris pastebėtas atliekant rituksimabo klinikinius tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai gavo 2 x 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

Reiškinų dažnių apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1000$ iki $\leq 1/100$) ir labai reti ($\leq 1/10000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas su žėjančio sunkumo tvarka.

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 centrinę ligą panašią reakciją.

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

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	bronchitas, sinusitas, gastroenteritas, pėdų grybelis			PDL, hepatito B suaktyvėjimas

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		neutropenija ¹		vėlyva neutropenija ²	į seruminę ligą panaši reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	³ reakcijos, susijusios su infuzija (hipertenzija, pykinimas, išbėrimas, karščiavimas, niežulys, dilgėlinė, gerklės dirginimas, karščio pylimas, hipotenzija, rinitas, sustingimas, tachikardija, nuovargis, burnos ir ryklės skausmas, periferinė edema, eritema)		³ reakcijos, susijusios su infuzija (išplitusi edema, bronchų spazmas, švokštimas, gerklų edema, angioneurozinė edema, išplitęs niežulys, anafilaksija, anafilaktoidinė reakcija)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai					
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hipercholesterolemija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas			
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	parestezija, migrena, svaigulys, sėdimąjo nervo skausmai			
Širdies sutrikimai				krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas	prieširdžių plazdėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai		dispepsija, viduriavimas, gas trozofaginis refliuksas, burnos išopėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		plikimas			toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromas), Stevens–Johnson sindromas ⁵
Skeleto, raumenų ir jungiančiojo audinio sutrikimai		artralgija arba raumenų ir kaulų skausmas, osteoartritas, bursitas			
Tyrimai	sumažėjusi IgM koncentracija ⁴	sumažėjusi IgG koncentracija ⁴			

¹ Dažnio kategorija nustatyta iš laboratorinių duomenų, surinktų iš klinikinių tyrimų metu atliekamų laboratorinių tyrimų.

² Dažnio kategorija nustatyta iš duomenų, gautų po vaisto registracijos

³ 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

⁴ Įskaitomi stebėjimai, gauti iš laboratorinių tyrimų.

⁵ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kartotiniai kursai

Kartotiniai gydymo kursai yra susiję su panašiomis NRV, kurios pastebimos ir po pirmojo kurso. Po pirmosios rituksimabo dozės NRV dažniausiai pasireiškėdavo per pirmus 6 mėnesius ir vėliau retėdavo. Didesnis NRV 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.

Reakcijos, susijusios su infuzija

Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios NRV, atsiradusios sulašinus rituksimabo buvo SISR. 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 ketvirtojo laipsnio pagal klinikinio toksiškumo 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 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 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 kvėpavimų takų infekcijų (iš jų ir plaučių uždegimo) dažnumas buvo panašus rituksimabu gydytų ligonių ir kontrolinės šakos ligonių grupėse.

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 ir 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 praeinančios ir nesunkios 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) placebu gydytų 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 sindromas) ir Stevens–Johnson sindromas 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). Sumažėjusios IgG ar IgM koncentracijos, nenustatyta padidėjusio bendrojo infekcijų pasireišimo dažnis ar sunkių infekcijų pasireišimo dažnis (žr. 4.4 skyrių).

Rituksimabą vartojusiems vaikams pastebėta nedidelis skaičius spontaniškai 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.

Saugumo savybių santrauka (granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas)

Klinikinio tyrimo metu rituksimabo (po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė kartą per savaitę 4 savaites) kartu su gliukokortikoidais buvo skiriamas 99 granulimatozė su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo visi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė ≥ 5 % dažniu rituksimabą vartojusiųjų grupėje.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurios pagrindinio klinikinio tyrimo metu po 6 mėnesių pasireiškė ≥ 5 % dažniu rituksimabą vartojusiems pacientams, kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams

Organizmo sistema Nepageidaujama reakcija	Rituksimabas (n = 99)
Infekcijos ir infestacijos	
Slapimo takų infekcija	7 %
Bronchitas	5 %
Herpes zoster infekcija	5 %
Nazofaringitas	5 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Trombocitopenija	7 %
Imuninės sistemos sutrikimai	
Citokinų atpalaidavimo sindromas	5 %
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hiperkalemija	5 %
Psichikos sutrikimai	
Nemiga	14 %

Organizmo sistema Nepageidaujama reakcija	Rituksimabas (n = 99)
Nervų sistemos sutrikimai	
Galvos svaigimas	10 %
Tremoras	10 %
Kraujagyslių sutrikimai	
Hipertenzija	12 %
Karščio pylimas	5 %
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	12 %
Dusulys	11 %
Kraujavimas iš nosies	11 %
Nosies užgulimas	6 %
Virškinimo trakto sutrikimai	
Viduriavimas	18 %
Dispepsija	6 %
Vidurių užkietėjimas	5 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Aknė	7 %
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Raumenų spazmai	8 %
Artralgija	15 %
Nugaros skausmas	10 %
Raumenų silpnumas	5 %
Skeleto raumenų skausmas	5 %
Galūnių skausmas	5 %
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Periferinė edema	16 %
Tyrimai	
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	6 %

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

GPA ir MPA sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu pasireiškusių SISR buvo apibrėžiamos kaip bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs per 24 valandas nuo infuzijos pradžios tiriamųjų saugumo populiacijoje ir tyrimo vertintas kaip susijęs su infuzija. Rituksimabą vartojo devyniasdešimt devyni pacientai ir 12 % 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 viršutinių atpalaidavimo sindromas, karščio pylimas, gerklės dirginimas ir tremoras. Rituksimabas buvo skiriamas kartu su intraveniniais gliukokortikoidais, kurie gali sumažinti šių reiškių pasireiškimo dažnį ir sunkumą.

Infekcijos

Vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad 99 rituksimabu gydytiems pacientams 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 vartojusių grupėje dažniausiai pasireiškusi sunki infekcinė liga buvo pneumonija, kurios dažnis buvo 4 %.

Piktybinės ligos

Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančių pacientų 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.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

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

Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems bei rituksimabą vartojusiems pacientams nustatyta hipogamaglobulinemijos (žemiau apatinės normalių reikšmių ribos sumažėjusio IgA, IgG arba IgM kiekio) atvejų. Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, po 6 mėnesių rituksimabą vartojusiųjų grupėje atitinkamai 27 %, 58 % ir 51 % pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą imunoglobulinų koncentracija buvo normali, nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, palyginus su 25 %, 50 % ir 46 % ciklofosfano vartojusių pacientų. Pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, bendras infekcijų pasireiškimo ir sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis nepadidėjo.

Neutropenija

Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, rituksimabą skiriant granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, 24 % rituksimabą (vieną gydymo kursą) vartojusių pacientų ir 23 % ciklofosfano vartojusių pacientų pasireiškė 3-jojo ar didesnio sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutropenijos atvejų. Rituksimabą vartojusiems pacientams neutropenija nebuvo susijusi su nustatyta padidėjusiu sunkių infekcijų pasireiškimo dažniu. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas keletas gydymo rituksimabu kursų poveikis neutropenijos atsiradimui granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams.

Odos ir po oda 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.

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 ($2\,250\text{ mg/m}^2$ 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 poveikių 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, ATC kodas – L01XC02.

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

Rituksimabas specifiskai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neizokoilintu 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 ir 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 paviršiniams Fc receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdą.

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). Granulomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams po dviejų kas savaitinių 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozių infuzijų periferinio kraujo B ląstelių skaičius sumažėjo iki < 10 ląstelių/ μl ir daugeliui pacientų tokia 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 %.

Nė Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo klinikinė patirtis

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/m^2 . Bendrasis gydymasis 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 % pasikliautinasis 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 darinų (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 20,8 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 23 %), 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 atsitiktinį nerandomizuotą 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 prednizolonu po 40 mg/m² per parą pirmąją–penktąją dienomis kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba rituksimabu 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 4 lentelėje.

4 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	Bendras 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 išėjimo IBI dažnis – išgyvenimo dažnis analizės laikotarpiu

Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkinio 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, doksorubicinu po 50 mg/m², vinkristinu po 1,4 mg/m² (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizolonu 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). Rituzena infuzija buvo daroma pirmąją gydymo ciklo dieną.

Galutinai veiksmingumas buvo vertinamas pagal visų randomizuotų pacientų gydymo rezultatus (197 – gydyti 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 čiulpių 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 pelių baltymų antikūnų (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus HACA reakcija buvo teigiama 1,1 % (keturių) pacientų.

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 dozuoamas po 375 mg/m² vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m² pirmąjį kiekvieno kito gydymo ciklo dieną. Pacientai, kurie prieš tai buvo gydyti monokloniniais antikūnais arba jų liga buvo atspari (nepasiekta bendro 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 (5a ir 5b lentelės) ir 552 pacientų (276 R–FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia ar atsparia LLL (6 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. 5a lentelę). Nauda IBP atžvilgiu buvo pastoviai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A–C) (žr. 5b lentelę).

5a 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)	<i>Log-rank</i> 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

5b 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	Pacientų skaičius	Šansų santykis	p reikšmė
-----------------------------	-------------------	----------------	-----------

(IBP)	FC	R-FC	(95 % PI)	(nekoreguotas Wald testas)
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.

6 lentelė. Recidyvuojančios ar atsparios lėtinės limfocitinės leukemijos gydymas – gydymo rituksimabu plius 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)	<i>Log-rank</i> p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Bendrasis 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 %	60,9 %	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, bendrą sistemą 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 toksiškumu (ypač mielotoksiškumu). 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

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su visais folikuline limfoma ir lėtinėmis limfocitinėmis leukemijomis sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Granulomatozės su poliangitu (Wegener'io) ir mikroskopinio poliangito gydymo klinikinė patirtis

Įveikliuoju preparatu kontroliuojamą, 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 granulomatoze su poliangitu (75 %) ir mikroskopiniu poliangitu (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 svorio 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

dozę per parą (arba ekvivalentiška kito gliukokortikoido dozė) 1–3 dienas, vėliau skiriant 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozę (buvo negalima viršyti 80 mg paros dozės). Prednizono dozę 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 granuliomatozės 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. 7 lentelę).

Veiksmingumas nustatytas tiek pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ligos diagnozė, tiek tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis (žr. 8 lentelę).

7 lentelė Pacientų, kuriems po 6 mėnesių pasiekta visiška remisija, dalis (ketinta gydyti pacientų grupė angl. *Intent-to-Treat Population)**

	Rituksimabas (n = 99)	Ciklofosfamidai (n = 98)	Gydymo poveikio skirtumas (rituksimabas–ciklofosfamidai)
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.

8 lentelė Visiška remisija po 6 mėnesių pagal ligos būklę

	Rituksimabas	Ciklofosfamidai	Skirtumas (PI 95 %)
Visi pacientai	n = 99	n = 98	
Pirmą kartą diagnozuota liga	n = 48	n = 48	
Ligos atkrytis	n = 51	n = 50	
Visiškai 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.

Visiškai remisija po 12 mėnesių ir 18 mėnesių

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

Pakartotinis gydymas rituksimabu

Tyrėjo sprendimu 15 pacientų buvo skirtas antrasis gydymo rituksimabu kursas pasireiškus aktyviam ligos atkryčiui tarp 6-ojo mėnesio ir 18-ojo mėnesio nuo pirmojo gydymo rituksimabu kurso. Kadangi šio tyrimo metu gautų duomenų yra nedaug, tai neleidžia daryti išvadų apie pakartotinių gydymo rituksimabu kursų veiksmingumą granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams.

Tęstinis gydymas imunitetą slopinančiais vaistais gali būti ypatingai tinkamas tiems pacientams, kuriems yra ligos atkryčių rizika (t.y. tiems, kuriems anksčiau yra pasireiškę atkryčių ir sergantiems granuliomatoze su poliangitu, arba pacientams, kuriems atsistatinėja B limfocitų skaičius ir kartu stebėjimo metu nustatoma PR3–ANCA). Rituksimabą vartojantiems pacientams pasiekus ligos remisiją, siekiant išvengti ligos atkryčių gali būti svarstomas gydymo imunitetą slopinančiais vaistais tęsimas. Rituksimabo veiksmingumas ir saugumas vaisto skiriant palaikomajam gydymui nenustatyti.

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Klinikinio tyrimo metu skiriant rituksimabą po 18 mėnesių iš viso 23 iš 99 (23 %) pacientų nustatyta HACA antikūnų. Nė vienam iš 99 rituksimabą vartojusių pacientų HACA antikūnų nebuvo rasta prieš tyrimo pradžią. Klinikinė HACA antikūnų susidarymo reikšmė rituksimabą vartojantiems pacientams nežinoma.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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 apimtys, 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. Šie 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 pagal rituksimabo koncentraciją pacientų kraujo serume 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.

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, lėmę 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 µg/ml, o po pirmosios 2 x 1 000 mg infuzijos – nuo 298 iki 341 µg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė C_{max} svyravo nuo 183 iki 198 µg/ml, o po 2 x 1 000 mg infuzijos – nuo 355 iki 404 µg/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 µg/ml, o po pirmosios 2 x 1 000 mg dozės – nuo 317 iki 370 µg/ml. Po antrosios 2 x 500 mg infuzijos vidutinė C_{max} buvo 207 µg/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 x 1 000 mg į veną dviejų savaitių intervalu) buvo panašūs: vidutinė maksimali koncentracija serume – 369 mikrogramų/ml, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas – 19,2 dienos.

Granuliozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais ištyrus 97 pacientus, kurie sirgo granuliozė 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). Šiems pacientams rituksimabo farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams nustatytus rodiklius.

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
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
3 metai.

Praskiesto vaistinio preparato

Paruoštas 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

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Rituzena yra steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto.

Aseptinėmis sąlygomis įtraukite reikiamą Rituzena 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

EU/1/17/1206/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rituzena 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 500 mg rituksimabo.

Kiekviename koncentrato ml yra 10 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 jonitmainų chromatografijos metodais, įskaitant specifinį virusų inaktyvinimą ir šalinimą.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rituzena vartojamas suaugusiems asmenims gydyti pagal toliau išvardytas indikacijas.

Ne Hodžkino limfoma (NHL)

Rituzena vartojamas negydytai III–IV stadijos folikulinei limfomai gydyti kartu su chemoterapija.

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

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

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

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

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Rituzena kartu su gliukokortikoidais skiriamas remisijai sukelti suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvios eigos granuliomatoze su poliangitu (Wegener'io) (GPA) ir mikroskopiniu poliangitu (MPA).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

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

Granuliomatoze su poliangitu (Wegenerio (*Wegener*) granuliomatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams prieš pirmąją Rituzena infuziją 1–3 dienas rekomenduojama į veną suleisti po 1 000 mg metilprednizolono paros dozę (paskutinioji metilprednizolono dozė gali būti leidžiama tą pačią dieną kaip pirmoji Rituzena infuzija). Vėliau gydymo Rituzena 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).

Dozavimas

Ne Hodžkino limfoma

Folikulinė ne Hodžkino limfoma

Sudėtinė terapija

Rekomenduojama Rituzena, vartojama 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.

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

Monoterapija

- Recidyvuojanti arba atspari folikulinė limfoma

Rituzena, vartojama kaip vienintelis vaistas suaugusių pacientų, sergančių III–IV stadijos chemoterapijai atsparia arba antrą ar daugiau kartų po chemoterapijos pasikartojusia folikuline limfoma, indukcinėi 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 Rituzena buvo veiksmingas, rekomenduojama Rituzena dozė kartotinei monoterapijai yra 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto, infuzuojama į veną kartą per savaitę keturias savaites (žr. 5.1 skyrių).

Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkino limfoma

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

Dozės reguliavimas gydymo metu

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

Lėtinė limfocitinė leukemija

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 Rituzena infuzijos rekomenduojama į veną suleisti 100 mg prednizono ar prednizolono, kad sumažėtų ūminės reakcijos į infuziją ir (arba) citokinų išsiskyrimo sindromo dažnis ir sunkumas.

Rekomenduojamoji Rituzena, vartojamo kartu su chemoterapija, dozė anksčiau negydytiems ir pakartotinai susirgusiems ar gydymui atspariems pacientams yra 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, leidžiama nulinę pirmo chemoterapijos ciklo dieną, paskui – po 500 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, leidžiama pirmąją kiekvieno naujo ciklo dieną, iš viso šešis ciklus. Chemoterapija turi būti pradėdama po Rituzena infuzijos.

Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

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

Rekomenduojama Rituzena dozė ligos remisijai sukelti pacientams, sergantiems granulimatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, yra 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, ši dozė skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę 4 savaites (iš viso skiriamos keturios infuzijos).

Prireikus pacientus, sergančius granulimatoze su poliangitu ar mikroskopiniu poliangitu, gydymo Rituzena metu ir po jo rekomenduojama gydyti profilaktiškai nuo *Pneumocystis jiroveci* pneumonijos (PCP).

Specialios pacientų grupės

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Rituzena saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Paruoštas Rituzena tirpalas turi būti infuzuojamas į veną per atskirą infuzijos sistemą. Negalima paruoštą 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 pagreitinti.

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

Visos indikacijos

Kitas Rituzena 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.

4.3 Kontraindikacijos

Kontraindikacijos ne Hodžkino limfomai ir lėtinei limfocitinei leukemijai 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.

Kontraindikacijos reumatoidiniam artritui gydyti, granuliozatozei su poliangitu ir mikroskopiniam poliangitui 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

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai rašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Progresuojanti daigiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Kiekvienam nuo reumatoidinio artrito, granuliozatozės su poliangitu ir mikroskopinio poliangito maksimumo gydomam pacientui prieš kiekvieną infuziją reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Budrumo lapelyje yra svarbi saugumo informacija pacientams apie galimą padidėjusį infekcijų pavojų, įskaitant PDL.

Gauta pranešimų apie labai retai pasireiškusius mirtį lėmusius PDL atvejus rituksimabą vartojusiems pacientams. 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 rituksimabo 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 rituksimabo, būklė gali panašiai stabilizuotis ar pagerėti.

Ne Hodžkino limfoma ir lėtinė limfocitinė leukemija

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant rituksimabo 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, šaltkrėtimu, drebuliu, dilgėline ir angioedema. Šis sindromas gali būti susijęs su kai kuriais naviko irimo sindromo požymiais, pavyzdžiui, hiperurikemija, hiperkalemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, ūminis inkstų nepakankamumas, 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 tikiant 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 tik 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 tirpalo ar bronchus

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

Širdies sutrikimai

Rituksimabu gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija, pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas, širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl pacientus, sergančius širdies liga ir (arba) gydomus kardiotoksiniais chemoterapiniais vaistais, reikia dažnai stebėti.

Toksinis poveikis kraujui

Nors rituksimabo, 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 rituksimabo reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų ir trombocitų skaičių.

Infekcijos

Gydant rituksimabo gali pasireikšti sunkios infekcijos, įskaitant mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Rituksimabo neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems aktyvia, sunkia infekcija (pvz., tuberkulioze, sepsiu ir oportunistinėmis infekcijomis, žr. 4.3 skyrių).

Gydytojai turi būti atsargūs svarstydami rituksimabo skyrimą pacientams, sirgusiems besikartojančiomis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergantiems ligomis, kurios gali sudaryti sąlygas sunkioms infekcijoms pasireikšti (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimą gydant rituksimabu, įskaitant pranešimus apie žaibinį hepatitą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma šių asmenų taip pat buvo gydomi citotoksiniiais chemoterapiniais vaistais. Negausūs vieno klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia/ atsparia LLL, duomenys leidžia iškelti prielaidą, kad gydymas rituksimabu gali padidinti netgi pirminės hepatito B infekcijos baigtį. Prieš pradėdant gydymą rituksimabo visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Visiems pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo rituksimabo skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

Gauta pranešimų apie labai retus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus vartojant rituksimabo po registracijos ne Hodžkino limfomai ir LLL gydyti (žr. 4.8 skyrių). Dauguma pacientų buvo gydomi rituksimabu kartu su chemoterapija arba tai buvo vienas iš gydymo

komponentų po kamieninių kraujodaros ląstelių persodinimo.

Imunizacija

Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis saugumas po NHL ir LLL gydymo rituksimabo netirtas, todėl vakcinuoti gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama. Rituksimabo gydytus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į negyvas vakcinas gali būti mažesnis. Nerandomizuoto tyrimo duomenimis, recidyvuojančia nedidelio laipsnio NHL sergančius 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.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinę epidermio nekrolizę (Lyell'io sindromą) ir Stevens–Johnson sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju ir kai įtariamas priežastinis ryšys su rituksimabo vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Reumatoidinis artritas, granuliomatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Metotreksatu negydyti ligoniai, sergantys reumatoidiniu artritu

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

Su infuzija susijusios reakcijos

Rituksimabo gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas (SISR), kurias gali sukelti citokinų ir (arba) kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Prieš kiekvieną rituksimabo infuziją būtina visada skirti premedikaciją, susidedančią iš analgetinio antipiretinio vaistinio preparato ir antihistamininio vaistinio preparato. Siekiant sumažinti SISR pasireišimo dažnį ir sunkumą, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams prieš kiekvieną rituksimabo infuziją taip pat būtina skirti premedikaciją gliukokortikoidais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Vaistiniam preparatui patikus į rinką, gauta pranešimų apie sunkias mirtį lėmusias SISR, pasireiškusias reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams. Dauguma klinikinių tyrimų metu praneštų su infuzija susijusių reiškinų reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo alerginės reakcijos, kaip antai, galvos skausmas, niežulys, ryklės patinėjimas, 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, druskos tirpalų 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 medicininių 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 rituksimabo, reikia turėti paruoštų vaistinių preparatų 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 rituksimabo 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 nuo hipertenzijos.

Pacientams, sergantiems granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu, pasireiškusių SISF pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Širdies sutrikimai

Rituksimabu gydomiems pacientams pasitaiko krūtinės angina, širdies aritmija (pavyzdžiui, prieširdžių plazdėjimas ar virpėjimas), širdies nepakankamumas ir (arba) miokardo infarktas, todėl širdies liga sergančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. anksčiau pateiktą informaciją poskyryje „Su infuzija susijusios reakcijos“).

Infekcijos

Atsižvelgiant į rituksimabo veikimo mechanizmą ir į žinomus dalykus, kad F ląstelės svarbios palaikant normalų imuninės sistemos atsaką, po gydymo rituksimabo 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 rituksimabo pacientus, sirgusius kartotinėmis ar lėtinėmis infekcijomis arba sergančius ligomis, sudarančiomis palankias sąlygas sunkioms infekcijoms, pvz., hipogamaglobulinemija (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti rituksimabo rekomenduojama nustatyti imunoglobulinų koncentraciją.

Jei gydant rituksimabo atsiranda infekcijos požymių ar simptomų, paciento būklę reikia skubiai įvertinti ir tinkamai gydyti. Prieš tolesnį gydymo rituksimabo kursą paciento būklę reikia iš naujo įvertinti, atsižvelgiant į galimą infekcijos pavojų.

Gauta labai retų pranešimų apie mirtinus progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus po reumatoidinio artrito ir autoimuninių ligų, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) ir vaskulitą, gydymo rituksimabu.

Hepatito B infekcija

Gauta pranešimų apie hepatito B suaktyvėjimo atvejus gydant rituksimabu reumatoidiniu artritu, granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančius pacientus, įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Prieš pradėdant gydymą rituksimabo visiems pacientams turi būti atliktas hepatito B viruso (HBV) nustatymo tyrimas. Visiems pacientams turi būti nustatyti bent HBsAg ir HBcAb rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių gairių. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo rituksimabo skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiama hepatito B serologinių tyrimų rodiklių (arba HBsAg, arba HBcAb), prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais; šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B atsinaujinimo.

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).

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, toksinę epidermio nekrolizę (Lyell'io sindromą) ir Stevens–Johnson sindromą, kai kurios iš šių reakcijų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.8 skyrių). Tokio reiškinio atveju ir kai įtariamas priežastinis ryšys su rituksimabo vartojimu, gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Imunizacija

Prieš gydymą rituksimabo gydytojas turi peržiūrėti paciento skiepijų būklę ir vadovautis esamais skiepijų nurodymais. Vakcinaciją reikia baigti likus nemažiau kaip 4 savaitėms iki pirmosios rituksimabo dozės.

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

Rituksimabo gydomus pacientus galima skiepyti negyvomis vakcinomis, tačiau atsakas į ne gyvas vakcinas gali būti mažesnis. Randomizuoto tyrimo duomenimis, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų rituksimabu ir metotreksatu, atsako į skiepijimą stabligės atgaminimo tyrimu antigenų dažnis buvo panašus (39 % palyginti su 42 %), o į skiepijimą pneumokokine polisacharidine vakcina – mažesnis (43 % palyginti su 82 % bent pagal dviejų pneumokokų serotipų antikūnus), taip pat mažesnis į skiepijimą KLH neoantigenų (47 % palyginti su 93 %), kai skiepijama praėjus 6 mėnesiams po rituksimabo vartojimo, palyginti su gydymu vien metotreksatu. Jeigu gydančiam rituksimabo būtina skiepyti negyvomis vakcinomis, skiepijimą 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 rituksimabo ir kitus antireumatinčius vaistinius preparatus, 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 vaistinius preparatus) saugumą po gydymo rituksimabo (žr. 4.5 skyrių). Pagal turimus duomenis, kai šie vaistiniai preparatai vartojami po ankstesnio gydymo rituksimabu, kliniškai svarbių infekcijų dažnis nepakinta, tačiau jei po gydymo rituksimabo vartojami biologiniai vaistiniai preparatai ir (arba) LEKVNR, pacientus reikia dažnai stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių.

Piktybinės ligos

Imunomodulatoriai gali padidinti piktybinių ligų pavojų. Pagal nedidelį reumatoidinio artrito gydymo rituksimabu patirtį (žr. 4.8 skyrių), esami duomenys padidėjusio piktybinių ligų pavojaus nerodo, tačiau šiuo metu negalima teigti, kad galimos solidinių navikų atsiradimo rizikos nėra.

4.1. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kol kas yra mažai duomenų apie galimą vaistinių preparatų sąveiką su rituksimabo.

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 pelių baltymų antikūnų arba antichimerinių antikūnų (HAMA/HACA), gali

pasireikšti alergija arba padidėjusio jautrumo reakcija vartojant diagnostikai arba gydymui kitus monokloninius antikūnus.

Po gydymo rituksimabu 283 reumatoidiniu artritu sergantys ligoniniai 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 rituksimabo 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 rituksimabo. 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 stebimas 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

Nežinoma, ar rituksimabo patenka į motinos pieną. Kadangi moters IgG išsiskiria su pienu, be to, rituksimabo aptikta žindančių beždžionių piene, rituksimabo gydomai moteriai ir 12 mėnesių po gydymo rituksimabo kūdikio žindyti negalima.

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 sąveikos ir iki šiol pastebėtos nepageidaujamos reakcijos rodytų, kad rituksimabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka (ne Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo pacientams)

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 vaistą (NRV) gydant pacientus rituksimabu buvo SISR, kurios daugumai pacientų pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Su infuzija susijusių simptomų dažnis žymiai mažėjo atliekant naujas 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 vaistą, 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 NRV, 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, pateiktas 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka. Reiškinių dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

NRV, kurios pasireiškė tik stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu ir kai jų dažnio nebuvo galima nustatyti, pažymėtos „dažnis nežinomas“.

1 lentelė. NRV, užregistruotos NHL ir LLL sergančių pacientų monoterapijos arba palaikomosios terapijos rituksimabu ar jo deriniu su chemoterapija klinikinių tyrimų arba stebėjimo po vaisto registracijos metu

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	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, hepatitas B ¹		Sunki virusinė infekcija ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i> infekcija	PDL	
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 ³	Vėlyva neutropenija ³
Ūminės sistemos sutrikimai	Reakcijos, susijusios su infuzija ⁴ , angioneurozinė edema	Padidėjęs jautrumas		Anafilaksija	Naviko irimo sindromas, citokinų išsiskyrimo sindromas ⁴ , seruminė liga	Su infuzija susijusi ūminė grįžtamoji trombocitopenija ⁴

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
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 jautumas		Periferinė neuropatija, veidinio nervo paralyžius ⁵	Galvos nervų neuropatija, kitų jutimų sutrikimai
Akių sutrikimai		Sutrikęs ašarų išsiskyrimas, konjunktyvitas			Sunkus regos sutrikimas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas, ausų skausmas				Klausos sutrikimas ⁵
Širdies sutrikimai		*Miokardo infarktas ^{4 ir 6} , aritmija, *priesirdžių virpėjimas, tachikardija, *širdies sutrikimas	*Kairiojo skilvelio nepakankamumas, *supraventrikulinė tachikardija, *skilvelinė tachikardija, *stenokardija, *miokardo išemija, bradikardija	Sunkūs širdies sutrikimai ^{4 ir 6}	Širdies nepakankamumas ^{4 ir 6}	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija			Vaskulitas (daugiausia odos), leukocitoklastinis vaskulitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Bronchių spazmas ⁴ , kvėpavimo takų liga, krūtinės skausmas, dusulys, sustiprėjęs kosulys, rinitas	Astma, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių sutrikimas, hipoksija	Intersticinė plaučių liga ⁷	Kvėpavimo nepakankamumas ⁴	Plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, disfagija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, anoreksija, ryklės dirginimas	Pilvo padidėjimas		Skrandžio ir žarnų perforacija ⁷	
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) ⁷	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Hipertonija, mialgija, artralgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, skausmas				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai					Inkstų funkcijos nepakankamumas ⁴	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, šaltkrėtis, astenija, galvos skausmas	Naviko skausmas, karščio pylimas, negalavimas, peršalimo sindromas, ⁺ nuovargis, ⁺ drebulys, ⁺ daugelio organų nepakankamumas ⁴	Infuzijos vietos skausmas			
Tyrimai	Sumažėjusi IgG koncentracija					

Visų reiškinių nurodytas bet kurio sunkumo laipsnio reakcijų dažnis (nuo lengvų iki sunkių), išskyrus reiškinius, pažymėtus „+“, 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, ypač recidyvuojančią ar atsparią LLL.

² žr. taip pat infekcijos poskyrį toliau

³ žr. taip pat kraujo nepageidaujamų reakcijų poskyrį toliau

⁴ žr. taip pat su infuzija susijusių reakcijų poskyrį toliau. Gauta pranešimų apie retus mirties atvejus

⁵ galvos nervų neuropatijos požymiai ir simptomai. Pasireiškė įvairių laikų, net po kelių mėnesių po gydymo rituksimabu pabaigos

⁶ pasitaikė daugiausia pacientams, kuriems jau anksčiau buvo širdies sutrikimų ir (arba) buvo atliekama kardiotoksinė chemoterapija, ir tai daugiausia buvo susiję su reakcijomis su infuzija

⁷ įskaitant mirtinus atvejus

Klinikinių tyrimų metu toliau išvardytos būklės buvo vertintos kaip nepageidaujami reiškiniai, 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.

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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, šaltčio krėtimas ir drebulys. Kiti simptomai buvo kraujo priplūdymas 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.

Infekcijos

Rituksimabas mažino 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)) ir hepatito C virusas. Taip pat gauta pranešimų apie mirtinus PDL atvejus, kurie pasitaikė po ligos progresavimo ir kartotinio gydymo klinikinių tyrimų metu. 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, pasireiškusių praėjus daugiau kaip keturioms savaitėms po paskutinės rituksimabo infuzijos. Atliekant pagrindinį LLL tyrimą, Binet C stadijos R-FC grupės pacientams nepageidaujamų reiškinių pasitaikė dažniau, palyginti su FC grupe (R-FC grupėje – 83 %, o FC – 71 %). Skiriant 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 gydymų ir

stebimų pacientų grupėse buvo panašūs. Širdies reiškiniai buvo vertinti kaip sunkūs nepageidaujami 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 % ir 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 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 reiškinų dažnis gydymo grupėse nesiskyrė. Skirtingai nuo to, trims (1,5 %) CHOP grupės pacientams tolesnio stebėjimo laikotarpiu atsirado smegenų kraujagyslių reiškinų. 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, sukėlusį 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 spontaniniu 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 pasireiškusių toksinės epidermio nekrolizės (*Lyell* sindromo) ir *Stevens–Johnson* sindromo atvejus, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį.

Pacientų subpopuliacijos taikant rituksimabo monoterapiją

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Bet kokio laipsnio ir 3 bei 4 laipsnio NRV dažnis senyviems žmonėms buvo panašus kaip ir jaunesniems (< 65 metų).

Didelis navikas

Pacientams, kurių navikas buvo didelis, 3 ir 4 laipsnio NRV pasitaikė dažniau (25,6 %) negu tiems, kurių navikas nebuvo didelis (15,4 %). Bet kokio laipsnio NRV dažnumas abiejose grupėse buvo panašus.

Kartotinis gydymas

Kartotinai rituksimabu gydomiems pacientams NRV (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 pacientai (≥ 65 metų)

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 (< 65 metų) pacientams

Saugumo savybių santrauka (reumatoidinio artrito gydymo patirtis)

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 daugiausia nepageidaujamų reakcijų pobūdį, kuris pastebėtas atliekant rituksimabo klinikinius tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai gavo 2 x 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

Reiškinų dažnių apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1000$ iki $\leq 1/100$) ir labai reti ($\leq 1/10000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas su žėjančio sunkumo tvarka.

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 progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) (žr. 4.4 skyrių) ir į centrinę ligą panašią reakciją.

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

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	bronchitas, sinusitas, gastroenteritas, pėdų grybelis			PDL, hepatito B suaktyvėjimas

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		neutropenija ¹		vėlyva neutropenija ²	į seruminę ligą panaši reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	³ reakcijos, susijusios su infuzija (hipertenzija, pykinimas, išbėrimas, karščiavimas, niežulys, dilgėlinė, gerklės dirginimas, karščio pylimas, hipotenzija, rinitas, sustingimas, tachikardija, nuovargis, burnos ir ryklės skausmas, periferinė edema, eritema)		³ reakcijos, susijusios su infuzija (išplitusi edema, bronchų spazmas, švokštimas, gerklų edema, angioneurozinė edema, išplitęs niežulys, anafilaksija, anafilaktoidinė reakcija)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai					
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		hipercholesterolemija			
Psichikos sutrikimai		depresija, nerimas			
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	parestezija, migrena, svaigulys, sėdimąjo nervo skausmai			
Širdies sutrikimai				krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas	prieširdžių plazdėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai		dispepsija, viduriavimas, gas trozofaginis refliuksas, burnos išopėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		plikimas			toksinė epidermio nekrolizė (Lyell'io sindromas), Stevens–Johnson sindromas ⁵
Skeleto, raumenų ir jungiančiojo audinio sutrikimai		artralgija arba raumenų ir kaulų skausmas, osteoartritas, bursitas			
Tyrimai	sumažėjusi IgM koncentracija ⁴	sumažėjusi IgG koncentracija ⁴			

¹ Dažnio kategorija nustatyta iš laboratorinių duomenų, surinktų iš klinikinių tyrimų metu atliekamų laboratorinių tyrimų.

² Dažnio kategorija nustatyta iš duomenų, gautų po vaisto registracijos

³ 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

⁴ Įskaitomi stebėjimai, gauti iš laboratorinių tyrimų.

⁵ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kartotiniai kursai

Kartotiniai gydymo kursai yra susiję su panašiomis NRV, kurios pastebimos ir po pirmojo kurso. Po pirmosios rituksimabo dozės NRV dažniausiai pasireiškėdavo per pirmus 6 mėnesius ir vėliau retėdavo. Didesnis NRV 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.

Reakcijos, susijusios su infuzija

Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios NRV, atsiradusios sulašinus rituksimabo buvo SISR. 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 ketvirtojo laipsnio pagal klinikinio toksiškumo 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 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 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 kvėpavimų takų infekcijų (iš jų ir plaučių uždegimo) dažnumas buvo panašus rituksimabu gydytų ligonių ir kontrolinės šakos ligonių grupėse.

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 ir 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 praeinančios ir nesunkios 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) placebu gydytų 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 sindromas) ir Stevens–Johnson sindromas 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). Sumažėjusios IgG ar IgM koncentracijos, nenustatyta padidėjusio bendrojo infekcijų pasireišimo dažnis ar sunkių infekcijų pasireišimo dažnis (žr. 4.4 skyrių).

Rituksimabą vartojusiems vaikams pastebėta nedidelis skaičius spontaniškai 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.

Saugumo savybių santrauka (granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas)

Klinikinio tyrimo metu rituksimabo (po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė kartą per savaitę 4 savaites) kartu su gliukokortikoidais buvo skiriamas 99 granulimatozė su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo visi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu rituksimabą vartojusiųjų grupėje.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurios pagrindinio klinikinio tyrimo metu po 6 mėnesių pasireiškė $\geq 5\%$ dažniu rituksimabą vartojusiems pacientams, kai jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei palyginamosios grupės pacientams

Organizmo sistema Nepageidaujama reakcija	Rituksimabas (n = 99)
Infekcijos ir infestacijos	
Slapimo takų infekcija	7 %
Bronchitas	5 %
Herpes zoster infekcija	5 %
Nazofaringitas	5 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Trombocitopenija	7 %
Imuninės sistemos sutrikimai	
Citokinų atpalaidavimo sindromas	5 %
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hiperkalemija	5 %
Psichikos sutrikimai	
Nemiga	14 %

Organizmo sistema Nepageidaujama reakcija	Rituksimabas (n = 99)
Nervų sistemos sutrikimai	
Galvos svaigimas	10 %
Tremoras	10 %
Kraujagyslių sutrikimai	
Hipertenzija	12 %
Karščio pylimas	5 %
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	12 %
Dusulys	11 %
Kraujavimas iš nosies	11 %
Nosies užgulimas	6 %
Virškinimo trakto sutrikimai	
Viduriavimas	18 %
Dispepsija	6 %
Vidurių užkietėjimas	5 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Aknė	7 %
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Raumenų spazmai	8 %
Artralgija	15 %
Nugaros skausmas	10 %
Raumenų silpnumas	5 %
Skeleto raumenų skausmas	5 %
Galūnių skausmas	5 %
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Periferinė edema	16 %
Tyrimai	
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	6 %

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

GPA ir MPA sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu pasireiškusių SISR buvo apibrėžiamos kaip bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs per 24 valandas nuo infuzijos pradžios tiriamųjų saugumo populiacijoje ir tyrimo vertintas kaip susijęs su infuzija. Rituksimabą vartojo devyniasdešimt devyni pacientai ir 12 % 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 viršutinių atpalaidavimo sindromas, karščio pylimas, gerklės dirginimas ir tremoras. Rituksimabas buvo skiriamas kartu su intraveniniais gliukokortikoidais, kurie gali sumažinti šių reiškinų pasireiškimo dažnį ir sunkumą.

Infekcijos

Vertinant pagrindinę baigtį po 6 mėnesių nustatyta, kad 99 rituksimabu gydytiems pacientams 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 vartojusių grupėje dažniausiai pasireiškusi sunki infekcinė liga buvo pneumonija, kurios dažnis buvo 4 %.

Piktybinės ligos

Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergančių pacientų 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.

Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamos reakcijos

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

Granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems bei rituksimabą vartojusiems pacientams nustatyta hipogamaglobulinemijos (žemiau apatinės normalių reikšmių ribos sumažėjusio IgA, IgG arba IgM kiekio) atvejų. Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, po 6 mėnesių rituksimabą vartojusių grupėje atitinkamai 27 %, 58 % ir 51 % pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą imunoglobulinų koncentracija buvo normali, nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, palyginus su 25 %, 50 % ir 46 % ciklofosfamide vartojusių pacientų. Pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs IgA, IgG ir IgM kiekis, bendras infekcijų pasireiškimo ir sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis nepadidėjo.

Neutropenija

Veikliuoju preparatu kontroliuojamojo, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimo duomenimis, rituksimabą skiriant granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams, 24 % rituksimabą (vieną gydymo kursą) vartojusių pacientų ir 23 % ciklofosfamide vartojusių pacientų pasireiškė 3-jojo ar didesnio sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutropenijos atvejų. Rituksimabą vartojusiems pacientams neutropenija nebuvo susijusi su nustatyta padidėjusiu sunkių infekcijų pasireiškimo dažniu. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas keletas gydymo rituksimabu kursų poveikis neutropenijos atsiradimui granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams.

Odos ir po oda 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.

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 ($2\,250\text{ mg/m}^2$ 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, ATC kodas – L01XC02.

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

Rituksimabas specifiskai jungiasi su transmembraniniu antigenu CD20 – neizokoilintu 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 ir 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 paviršiniams Fc receptorių. Išsiaiškinta, kad rituksimabo prisijungimas prie B limfocitų paviršiaus antigeno CD20 sukelia ląstelės žūtį ir apoptozės būdą.

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). Granulomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams po dviejų kas savaitinių 375 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto rituksimabo dozių infuzijų periferinio kraujo B ląstelių skaičius sumažėjo iki $< 10\text{ ląstelių}/\mu\text{l}$ ir daugeliui pacientų tokiame lygyje išliko iki 6 mėnesių vertinimo laikotarpio. Daugeliui pacientų (81 %) iki 12-ojo mėnesio nustatyti B ląstelių skaičiaus didėjimo požymiai, t.y. $> 10\text{ ląstelių}/\mu\text{l}$, o iki 18-ojo mėnesio šių pacientų dalis padidėjo iki 87 %.

Nė Hodžkino limfomos ir lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo klinikinė patirtis

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/m^2 . Bendrasis gydymasis 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 % pasikliautinasis 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 darinų (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 20,8 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 23 %), 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 atsitiktinį nerandomizuotą 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 prednizolonu po 40 mg/m² per parą pirmąją–penktąją dienomis kas 3 savaites (iš viso 8 ciklai) arba rituksimabu 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 4 lentelėje.

4 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	Bendras 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 išėjimo IBI dažnis – išgyvenimo dažnis analizės laikotarpiu

Difuzinė didelių B ląstelių ne Hodžkinio 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, doksorubicinu po 50 mg/m², vinkristinu po 1,4 mg/m² (ne daugiau kaip 2 mg) pirmą dieną ir prednizolonu 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). Rituzena infuzija buvo daroma pirmąją gydymo ciklo dieną.

Galutinai veiksmingumas buvo vertinamas pagal visų randomizuotų pacientų gydymo rezultatus (197 – gydyti 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 pelių baltymų antikūnų (HAMA) nerasta, o ištyrus 356 pacientus HACA reakcija buvo teigiama 1,1 % (keturių) pacientų.

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 dozuoamas po 375 mg/m² vieną dieną iki chemoterapijos ir po 500 mg/m² pirmąjį kiekvieno kito gydymo ciklo dieną. Pacientai, kurie prieš tai buvo gydyti monokloniniais antikūnais arba jų liga buvo atspari (nepasiekta bendro 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 (5a ir 5b lentelės) ir 552 pacientų (276 R–FC ir 276 FC grupės), sergančių recidyvuojančia ar atsparia LLL (6 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. 5a lentelę). Nauda IBP atžvilgiu buvo pastoviai konstatuota daugumoje pacientų pogrupių, analizuotų pagal ligos riziką tyrimo pradžioje (t. y., pagal Binet stadijas A–C) (žr. 5b lentelę).

5a 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)	<i>Log-rank p</i> reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Bendrasis 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

5b 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	Pacientų skaičius	Šansų santykis	p reikšmė
-----------------------------	-------------------	----------------	-----------

(IBP)	FC	R-FC	(95 % PI)	(nekoreguotas Wald testas)
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.

6 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)	<i>Log-rank</i> p reikšmė	
Išgyvenimas be progresavimo (IBP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Bendrasis 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 %	60,9 %	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, bendrą sistemą 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 toksiškumu (ypač mielotoksiškumu). 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

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rituksimabo tyrimų su visais folikuline limfoma ir lėtinėmis limfocitinėmis leukemijomis sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Granulomatozės su poliangitu (Wegener'io) ir mikroskopinio poliangito gydymo klinikinė patirtis

Įveikliuoju preparatu kontroliuojamą, 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 granulomatoze su poliangitu (75 %) ir mikroskopiniu poliangitu (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 svorio 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

dozę per parą (arba ekvivalentiškai kito gliukokortikoido dozė) 1–3 dienas, vėliau skiriant 1 mg/kg kūno svorio per parą per burną vartojamo prednizono dozę (buvo negalima viršyti 80 mg paros dozės). Prednizono dozę 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 granuliomatozės 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. 7 lentelę).

Veiksmingumas nustatytas tiek pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ligos diagnozė, tiek tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis (žr. 8 lentelę).

7 lentelė Pacientų, kuriems po 6 mėnesių pasiekta visiška remisija, dalis (ketinta 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.

8 lentelė Visiška remisija po 6 mėnesių pagal ligos būklę

	Rituksimabas	Ciklofosfamidą	Skirtumas (PI 95 %)
Visi pacientai	n = 99	n = 98	
Pirmą kartą diagnozuota liga	n = 48	n = 48	
Ligos atkrytis	n = 51	n = 50	
Visiškai 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.

Visiškai remisija po 12 mėnesių ir 18 mėnesių

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

Pakartotinis gydymas rituksimabu

Tyrėjo sprendimu 15 pacientų buvo skirtas antrasis gydymo rituksimabu kursas pasireiškus aktyviam ligos atkryčiui tarp 6-ojo mėnesio ir 18-ojo mėnesio nuo pirmojo gydymo rituksimabu kurso. Kadangi šio tyrimo metu gautų duomenų yra nedaug, tai neleidžia daryti išvadų apie pakartotinių gydymo rituksimabu kursų veiksmingumą granuliomatoze su poliangitu ir mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams.

Tęstinis gydymas imunitetą slopinančiais vaistais gali būti ypatingai tinkamas tiems pacientams, kuriems yra ligos atkryčių rizika (t.y. tiems, kuriems anksčiau yra pasireiškę atkryčių ir sergantiems granuliomatoze su poliangitu, arba pacientams, kuriems atsistatinėja B limfocitų skaičius ir kartu stebėjimo metu nustatoma PR3–ANCA). Rituksimabą vartojantiems pacientams pasiekus ligos remisiją, siekiant išvengti ligos atkryčių gali būti svarstomas gydymo imunitetą slopinančiais vaistais tęsimas. Rituksimabo veiksmingumas ir saugumas vaisto skiriant palaikomajam gydymui nenustatyti.

Laboratorinių tyrimų rodikliai

Klinikinio tyrimo metu skiriant rituksimabą po 18 mėnesių iš viso 23 iš 99 (23 %) pacientų nustatyta HACA antikūnų. Nė vienam iš 99 rituksimabą vartojusių pacientų HACA antikūnų nebuvo rasta prieš tyrimo pradžią. Klinikinė HACA antikūnų susidarymo reikšmė rituksimabą vartojantiems pacientams nežinoma.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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 apimtys, 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. Šie 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 pagal rituksimabo koncentraciją pacientų kraujo serume 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.

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 ciklofosfamidų. 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, lėmę 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 x 1 000 mg į veną dviejų savaitių intervalu) buvo panašūs: vidutinė maksimali koncentracija serume – 369 mikrogramų/ml, o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas – 19,2 dienos.

Granulimatozė su poliangitu ir mikroskopinis poliangitas

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, gautais ištyrus 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). Šiems pacientams rituksimabo farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams nustatytus rodiklius.

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 nėsavimo 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
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
4 metai.

Praskiesto vaistinio preparato

Paruoštas 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

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrūs I tipo stiklo flakonai, užkimšti butilo gumos kamščiais, kuriuose 50 ml tirpalo yra 500 mg rituksimabo. Pakuotėje – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Rituzena yra steriliuose nepirogeniniuose vienkartinio vartojimo flakonuose be konservanto.

Aseptinėmis sąlygomis įtraukite reikiamą Rituzena 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

EU/1/17/1206/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą patikima 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 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.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Korėja

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Jungtinė Karalystė

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY
Jungtinė Karalystė

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąrašas), 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.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Neonkologinės indikacijos:

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

Informacija apie vaistinį preparatą

Gydytojų skirta informacija

Pacientui skirta informacija

Paciento budrumo lapeliu

Gydytojų skirtoje informacijoje apie Rituzena turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Infuziją reikia atlikti atidžiai prižiūrint tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti.
- Prieš skiriant gydymą Rituzena, reikia įvertinti ar nėra infekcijos, imuninės sistemos veiklos slopinimo, ar nevartojami arba anksčiau nebuvo vartojami vaistai, veikiantys imuninę sistemą, ar pacientas nebuvo neseniai paskiepytas arba nėra planuojamas skiepyti.
- Rituzena gydymo metu ir po jo pacientus reikia reguliariai stebėti, ar nėra infekcijos, ypač PDL.
- Išsami informacija apie PDL riziką, savalaikio PDL diagnozės nustatymo ir atitinkamų priemonių diagnozuoti PDL svarba.
- Pacientus reikia informuoti apie infekcijų ir PDL riziką, įskaitant simptomus, apie kuriuos jie turi žinoti ir kuriems pasireiškus, nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.
- Prieš kiekvieną infuziją pacientams reikia duoti „Paciento budrumo lapelį“.

Pacientui skirtoje informacijoje apie Rituzena turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Išsami informacija apie infekcines ligas ir PDL riziką.
- Informacija apie infekcinių ligų požymius ir simptomus, ypač PDL, kuriems pasireiškus, nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.
- Pasidalinimo šia informacija su savo partneriu arba globėju svarba.
- Informacija apie „Paciento budrumo lapelį“.

Neonkologinėmis ligomis sergančio paciento budrumo lapelyje apie Rituzena turi būti tokie pagrindiniai elementai:

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

Onkologinės indikacijos:

Registruotojas turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie, kaip tikimasi, skirs Rituzena, būtų aprūpinti žemiau nurodyta informacija:

Informacija apie vaistinį preparatą

Gydytojų skirta informacija

Gydytojų skirtoje informacijoje apie Rituzena turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- Informacija, kad vaistinį preparatą reikia vartoti tik i.v., kad būtų išvengta vartojimo būdo klaidų.

Prieš išplatinant gydytojų skirtą informaciją ir pacientui skirtą informaciją reikia suderinti su nacionalinėmis vaistų tarnybomis, paciento budrumo lapelį reikia įdėti kartu su vidine pakuote.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rituzena 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, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg / 10 ml

2 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR PŪDAS

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.

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/1/17/1206/002

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

Rituzena 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**

Rituzena 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, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

500 mg / 50 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR PŪDAS

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.

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/1/17/1206/001

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

Rituzena 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>Rituzena 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 Rituzena? • 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 Rituzena. Nešiokitės su savimi šį lapelį dar 2 metus po paskutiniosios Rituzena dozės vartojimo. Tai reikalinga tam, kad šalutinių reiškinių gali pasireikšti praėjus keletui mėnesių po gydymo pabaigos. Kada turite nevartoti Rituzena? Nevartokite Rituzena, 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 Rituzena 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 apsinkintas mąstymas – Sutrikusi koordinacija arba pakenkusi 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 gydymą Rituzena. Kur galėtumėte gauti daugiau informacijos? Daugiau informacijos pateikiama Rituzena 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 Rituzena.

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rituzena 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui Rituksimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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 Rituzena ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rituzena
3. Kaip skiriamas Rituzena
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rituzena
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rituzena ir kam jis vartojamas

Kas yra Rituzena?

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

Kam Rituzena vartojamas?

Rituzena gali būti vartojamas suaugusiems kelioms skirtingoms ligoms gydyti. Rituzena Jums gali būti paskirtas gydyti:

a) Ne Hodžkino limfoma

Tai limfinio audinio (limfinės sistemos dalies) liga, kuri pažeidžia B limfocitus.

Rituzena gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“.

b) Lėtinė limfocitinė leukemija

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) yra dažniausia suaugusių žmonių leukemijos rūšis. LLL pažeidžia B limfocitus, 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 plitimas sukelia simptomus, kurie gali Jums atsirasti.

Rituzena kartu su chemoterapija ardo šias ląsteles.

c) Granulomatozė su poliangitu arba mikroskopinį poliangitą

Rituzena vartojamas granulomatozė su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granulomatozė) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams ligos remisijai sukelti, vaisto vartojama kartu su kortikosteroidais. Granulomatozė 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.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rituzena

Rituzena vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiams baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto tirpalo 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 arba mikroskopiniu poliangitu.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

- jeigu anksčiau sirgote arba dabar galite sirgti hepatitu, nes retais atvejais vartojant Rituzena gali vėl suaktyvėti hepatito B infekcija ir labai retai tai gali būti mirtina; pacientai, kurie yra buvusi hepatito B infekcija, bus gydytojo atidžiai stebimi, ar neatsiranda šios infekcijos požymių;
- jeigu esate sirgę širdies liga (pvz., krūtinės angina, sustiprėjusiu ar nereguliuotu 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 Rituzena pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Gydytojui gali reikėti imtis specialių Jūsų būklės stebėjimo priemonių gydymo Rituzena metu.

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

- jeigu manote, kad Jums yra infekcija, nors ir lengva, pavyzdžiui, peršalimas. Ląstelės, kurias slopina Rituzena, padeda kovoti su infekcija, todėl prieš pradedant gydyti Rituzena reikia palaukti, kol infekcija praeis. Taip pat pasakykite gydytojui, jei praeityje Jums buvo daug infekcijų arba sirgote sunkiomis infekcijomis;
- jeigu manote, kad netrukus Jus reikės vakcinuoti, įskaitant vakcinaciją prieš kelionę į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima vakcinuoti, kai gydoma Rituzena arba artimiausiais mėnesiais po gydymo Rituzena. Gydytojas patikrins, ar Jus reikia vakcinuoti prieš gydymą Rituzena.

Vaikams ir paaugliams

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni kaip 18 metų, prieš leidžiant Rituzena pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Taip reikia dėl to, kad yra nelabai daug informacijos apie Rituzena vartojimą vaikams ir jauniems asmenims.

Kiti vaistai ir Rituzena

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 Rituzena gali daryti įtaką kai kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Rituzena poveikiui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Gydytojas gali Jums nurodyti nevertoti šių kitų vaistų likus 12 valandų iki Rituzena leidimo. Taip yra todėl, kad kai kuriems žmonėms Rituzena 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 Rituzena 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 Rituzena gali prasiskverbti pro placentą ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

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

Rituzena vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios Rituzena dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad Rituzena gali patekti į krūties pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip skiriamas Rituzena

Kaip skiriamas šis vaistas?

Rituzena 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 Rituzena lašinė infuzija į veną.

Prieš Rituzena vartojimą skiriami vaistai

Prieš Jums leidžiant Rituzena, 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 Rituzena*

Rituzena Jums bus leidžiamas kartą per savaitę 4 savaites. Rituzena gydymo kursai gali būti kartojami.

- *Jei Rituzena Jums skiriamas kartu su chemoterapija*

Rituzena Jums bus leidžiamas tą pačią chemoterapijos vartojimo dieną. Paprastai vaistų bus skiriama kartą kas 3 savaites iki 8 kartų.

b) Jeigu gydoma nuo lėtinės limfocitinės leukemijos

Gydant Rituzena kartu su chemoterapija, Rituzena infuzijos daromos kas 28 dienas, kol Jums bus suleistos 6 dozės. Chemoterapija turi būti atliekama po Rituzena infuzijos. Gydytojas nuspręs, ar Jums tuo pačiu metu reikia kito gydymo.

c) Jeigu gydoma nuo granuliomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Gydymui skiriamos keturios atskiros Rituzena infuzijos kas savaitę. Paprastai prieš pradedant gydyti Rituzena pacientams skiriamos kortikosteroido injekcijos. Bet kuriuo metu Jūsų būklei gydyti gydytojas gal skirti per burną vartojamą kortikosteroidą.

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 dvi valandas po infuzijos gali pasireikšti karščiavimas,

šaltkrėtis ir drebulys. Rečiau kai kuriems ligoniams gali atsirasti infuzijos vietos skausmas, odos pūslelių, niežulys, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, pasunkėjęs kvėpavimas, liežuvio ar žiočių paburkimas, nosies niežulys ar sloga, vėmimas, karščio pylimas ar nereguliarius širdies plakimas, širdies priepuolis arba mažas trombocitų skaičius. Jeigu sergate širdies liga ar krūtinės angina, šios infuzijos reakcijos gali pasunkėti. Jeigu 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 Rituzena vartojimą, jei šios reakcijos bus sunkios.

Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu 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).

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

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

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 pasireiškė bet kurių iš nurodytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kiti šalutiniai reiškiniai

a) Jei gydoma nuo ne Hodžkino limfomos arba lėtinės limfocitinės leukemijos

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

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

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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 fermento „laktatdehidrogenazės“ (LDH) kiekis kraujyje, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje;
- neįprastas odos jutimas, pavyzdžiui, tirpimas, dilgčiojimas, dūrimas, deginimas, šliaužiančios odos jutimas, sumažėjęs lietimui 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 ir 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, gerklių 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;
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai;
- sutrikusi daugelio organų veikla.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- sutrikęs kraujo krešėjimas, sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių gamyba, sustiprėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas (aplazinė 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinas (IgM) vaistamų 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 reikšmingo netekimas.

Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas:

- venų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- pakarto po infuzijos pasireiškiantis trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kuris gali būti grįžtamas, bet kuris retais atvejais gali būti mirtinas;
- klausos netekimas, kitų jutimų sutrikimas.

b) Jeigu gydoma nuo granuliomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- infekcijos, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijos, šlapimo takų infekcijos (skausmas šlapinant), 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- nevirškinimo pojūtis,
- vidurių užkietėjimas,
- odos bėrimas, įskaitant aknę arba spuogus,
- karščio pylimas arba odos paraudimas,
- nosies užgulimas,
- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- 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.

Vartojant Rituzena taip pat gali pakisti gydytojo paslaiktą atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai.

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 Rituzena

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) išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Rituzena sudėtis

- Veiklioji Rituzena medžiaga yra rituksimabas. Flakone yra 100 mg rituksimabo. Kiekviename koncentrato ml yra 10 mg rituksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, trinatricio citratas dihidratas, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo.

Rituzena išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rituzena yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui stikliniame flakone. Pakuotėje yra 2 flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Jungtinė Karalystė

ir

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY
Jungtinė Karalystė

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Airija

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 5040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

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

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

BIANE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran

Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67613859

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,

Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.

Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 1223 424444

Šis pakuotės lapelis pasluttin kartą peržiūrėtas MMMM mm**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rituzena 500 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Rituksimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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 Rituzena ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rituzena
3. Kaip skiriamas Rituzena
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rituzena
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rituzena ir kam jis vartojamas

Kas yra Rituzena?

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

Kam Rituzena vartojamas.

Rituzena gali būti vartojamas suaugusiems kelioms skirtingoms ligoms gydyti. Rituzena Jums gali būti paskirtas gydyti:

a) Ne Hodžkinio limfoma

Tai limfinio audinio (limfinės sistemos dalies) liga, kuri pažeidžia B limfocitus.

Rituzena gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, kurie vadinami „chemoterapija“.

b) Lėtinė limfocitinė leukemija

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) yra dažniausia suaugusių žmonių leukemijos rūšis. LLL pažeidžia B limfocitus, 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 plitimas sukelia simptomus, kurie gali Jums atsirasti.

Rituzena kartu su chemoterapija ardo šias ląsteles.

c) Granuliomatozė su poliangitu arba mikroskopinį poliangitą

Rituzena vartojamas granuliomatoze su poliangitu (anksčiau vadinta Wegener'io granuliomatoze) arba mikroskopiniu poliangitu sergantiems pacientams ligos remisijai sukelti, vaisto vartojama kartu su kortikosteroidais. Granuliomatozė 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.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rituzena

Rituzena vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija rituksimabui, kitiems į rituksimabą panašiams baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto tirpalo 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 arba mikroskopiniu poliangitu.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

- jeigu anksčiau sirgote arba dabar galite sirgti hepatitu, nes retais atvejais vartojant Rituzena 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, sustiprėjusi ar nereguliari širdies plakimu arba širdies nepakankamumu) arba Jums buvo kvėpavimo sunkinimai.

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

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

- jeigu manote, kad Jums yra infekcija, nors ir lengva, pavyzdžiui, peršalimas. Ląstelės, kurias slopina Rituzena, padeda kovoti su infekcija, todėl prieš pradedant gydyti Rituzena reikia palaukti, kol infekcija praeis. Taip pat pasakykite gydytojui, jei praeityje Jums buvo daug infekcijų arba sirgote sunkiomis infekcijomis;
- jeigu manote, kad netrukus Jus reikės vakcinuoti, įskaitant vakcinaciją prieš kelionę į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima vakcinuoti, kai gydoma Rituzena arba artimiausiais mėnesiais po gydymo Rituzena. Gydytojas patikrins, ar Jus reikia vakcinuoti prieš gydymą Rituzena.

Vaikams ir paaugimams

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas esate jaunesni kaip 18 metų, prieš leidžiant Rituzena pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja. Taip reikia dėl to, kad yra nelabai daug informacijos apie Rituzena vartojimą vaikams ir jauniems asmenims.

Kiti vaistai ir Rituzena

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 Rituzena gali daryti įtaką kai kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Rituzena poveikiui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Gydytojas gali Jums nurodyti nevartoti šių kitų vaistų likus 12 valandų iki Rituzena leidimo. Taip yra todėl, kad kai kuriems žmonėms Rituzena 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 Rituzena 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 Rituzena gali prasiskverbti pro placentą ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

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

Rituzena vartojimo metu žindyti negalima. Taip pat negalima žindyti kūdikio 12 mėnesių nuo paskutiniosios Rituzena dozės vartojimo. Taip reikia todėl, kad Rituzena gali patekti į krūties pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip skiriamas Rituzena

Kaip skiriamas šis vaistas?

Rituzena 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 Rituzena lašinė infuzija į veną.

Prieš Rituzena vartojimą skiriami vaistai

Prieš Jums leidžiant Rituzena, 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 Rituzena

Rituzena Jums bus leidžiamas kartą per savaitę 4 savaites. Rituzena gydymo kursai gali būti kartojami.

- Jei Rituzena Jums skiriama kartu su chemoterapija

Rituzena Jums bus leidžiamas tą pačią chemoterapijos vartojimo dieną. Paprastai vaistų bus skiriama kartą kas 3 savaites iki 6 kartų.

b) Jeigu gydoma nuo lėtinės limfocitinės leukemijos

Gydant Rituzena kartu su chemoterapija, Rituzena infuzijos daromos kas 28 dienas, kol Jums bus suleistos 6 dozės. Chemoterapija turi būti atliekama po Rituzena infuzijos. Gydytojas nuspręs, ar Jums tuo pačiu metu reikia kito gydymo.

c) Jeigu gydoma nuo granuliomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Gydymui skiriamos keturios atskiros Rituzena infuzijos kas savaitę. Paprastai prieš pradedant gydyti Rituzena pacientams skiriamos kortikosteroido injekcijos. Bet kuriuo metu Jūsų būklei gydyti gydytojas gali skirti per burną vartojamą kortikosteroidą.

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 dvi valandas po infuzijos gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis ir drebulys. Rečiau kai kuriems ligoniams gali atsirasti infuzijos vietos skausmas, odos pūslelių, niežulys, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, pasunkėjęs kvėpavimas, liežuvio ar žiočių paburkimas, nosies niežulys ar sloga, vėmimas, karščio pylimas ar nereguliarius širdies plakimas, širdies priepuolis arba mažas trombocitų skaičius. Jeigu sergate širdies liga ar krūtinės angina, šios infuzijos reakcijos gali pasunkėti. Jeigu 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 Rituzena vartojimą, jei šios reakcijos bus sunkios.

Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireikštų toliau nurodytų infekcijos požymių:

- karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, deginantis skausmas šlapinantis arba silpnėjimas ar bendro negalavimo pojūtis;
- atminties praradimas, apsunkintas mąstymas, pasunkėjęs vaikščiojimas ir apakimas – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios galvos smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PML).

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

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

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 pasireiškė bet kurių iš nurodytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kiti šalutiniai reiškiniai

a) Jei gydoma nuo ne Hodžkino limfomos arba lėtinės limfocitinės leukemijos

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

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

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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, padidėjęs fermento „laktatdehidrogenazės“ (LDH) kiekis kraujyje, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje;
- neįprastas odos jutimas, pavyzdžiui, tirpimas, dilgčiojimas, dūrimas, deginimas, šliaužiančios odos jutimas, sumažėjęs lietimio pojūtis;
- neramumo pojūtis, nemiga;
- ryškus veido ir kitų odos sričių paraudimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo;

- svaigulys, nerimas;
- padidėjęs ašarų susidarymas, ašarų lataktų veiklos sutrikimas, akių junginės uždegimas (konjunktyvitas);
- spengimas ausyse, ausų skausmas;
- širdies sutrikimai (širdies smūgis ir 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;
- bendras diskomfortas arba nesmagumo pojūtis, nuovargis, drebulys, į gripą panašūs požymiai;
- sutrikusi daugelio organų veikla.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- sutrikęs kraujo krešėjimas, sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių gamyba, sustiprėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas (aplazinė 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- laikinai padidėjęs imunoglobulinų (IgM) vadinamų antikūnų kiekis kraujyje, žūstančių vėžinių ląstelių irimo sukelias 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.

Šalutiniai reiškiniai, kurių 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.

b) Jeigu gydoma nuo granuliomatozės su poliangitu arba mikroskopinio poliangito

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- 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.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- nevirškinimo pojūtis,
- vidurių užkietėjimas,
- odos bėrimas, įskaitant aknę arba spuogus,
- karščio pylimas arba odos paraudimas,
- nosies užgulimas,
- 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 reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- 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.

Vartojant Rituzena taip pat gali pakisti gydytojo paskirtų atlikti laboratorinių tyrimų rodikliai.

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 Rituzena

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

Rituzena sudėtis

- Veiklioji Rituzena medžiaga yra rituksimabas. Flakone yra 500 mg rituksimabo. Kiekviename koncentrato ml yra 10 mg rituksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, trinatricio citratas dihidratas, polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo.

Rituzena išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rituzena yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui stikliniame flakone. Pakuotėje yra 1 flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Jungtinė Karalystė

ir

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY
Jungtinė Karalystė

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60 Airija

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

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

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals P. C. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613851

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM mm

Kiti informacijos šaltiniai

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444