

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs mL satur 10 mg rituksimaba (*rituximab*).

Katrā 10 mL flakonā ir 100 mg rituksimaba.

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs mL satur 10 mg rituksimaba (*rituximab*).

Katrā 50 mL flakonā ir 500 mg rituksimaba.

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāti

Katrs 10 ml flakons satur 7 mg polisorbāta 80.

Katrs 50 ml flakons satur 35 mg polisorbāta 80.

Nātrijs

Katrs 10 mL flakons satur 2,3 mmol (52,6 mg) nātrija.

Katrs 50 mL flakons satur 11,5 mmol (263,2 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums ar pH 6,3 - 6,8 un osmolalitāti 329 - 387 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nehodžkina limfoma (NHL)

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

Blitzima balstterapijas indicēta folikulāras limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar atbildes reakciju uz indukcijas terapiju.

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

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

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

Hroniska limfoleikoze (HLL)

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

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

Blitzima kombinācijā ar glikokortikoidiem ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangiītu (Vegenera) (GPA) un pacientus ar mikroskopisku poliangiītu (MPA).

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

Pemphigus vulgaris

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Premedikācija un profilaktiska zāļu lietošana

Visas indikācijas

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

Nehodžkina limfoma un hroniska limfoleikoze

Ja nehodžkina limfomas terapijā rituksimabu nelieto kombinācijā ar glikokortikoidus saturošu ķīmijterapiju, pieaugušiem pacientiem jāapsver premedikācija ar glikokortikoidiem.

Ja rituksimaba nelieto kombinācijā ar glikokortikoidus saturošu ķīmijterapiju, pieaugušiem NHL un HLL pacientiem, kam rituksimaba ievadīts ar 90 minūšu infūzijas ātrumu, jāapsver premedikācija ar glikokortikoidiem

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

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

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

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

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

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

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

Devas

Svarīgi ir pārbaudīt zāļu marķējumu, lai pārliecinātos, ka pacientam tiek ievadīta atbilstoša zāļu forma (intravenoza vai subkutāna zāļu forma) atbilstoši ordinācijai.

Devas pielāgošana terapijas laikā

Rituksimaba devas samazināšana nav ieteicama. Lietojot rituksimaba kombinācijā ar ķīmijterapiju, jāpiemēro parastā ķīmijterapijas līdzekļiem atbilstošā devas samazināšana.

Nehodžkina limfoma

Folikulāra nehodžkina limfoma

Kombinēta terapija

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

Rituksimabs jālieto katra ķīmijterapijas cikla 1. Dienā pēc ķīmijterapijas glikokortikosteroīdu komponenta intravenozas ievadīšanas, ja tas piemērojams.

Balstterapija

- Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma

Lietojot rituksimaba balstterapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu folikulāru limfomu, kuriem novērota atbildes reakcija uz indukcijas terapiju, tā ieteicamā deva ir 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 2 mēnešiem (sākot lietot 2 mēnešus pēc pēdējās indukcijas terapijas devas) līdz slimības

progresēšanai vai maksimāli divus gadus (kopā 12 infūzijas).

- **Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma**

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

Monoterapija

- **Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma**

Ieteicamā deva rituksimaba monoterapijas gadījumā, ko izmanto indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem ar folikulāru limfomu III–IV stadijā, kuri ir rezistenti pret ķīmijterapiju vai kuriem ir otrais vai tālāks recidīvs pēc ķīmijterapijas, ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā četras nedēļas.

Atkārtotai ārstēšanai ar rituksimaba monoterapijas veidā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem ir novērota atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar rituksimaba monoterapijas veidā, ieteicamā deva ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā četras nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Difūza lielo B šūnu nehodžkina limfoma pieaugušajiem

Rituksimabs jālieto kombinācijā ar CHOP ķīmijterapiju. Ieteicamā deva ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ievadot katra ķīmijterapijas cikla 1. dienā astoņu ciklu terapijas kursā pēc CHOP glikokortikoīdu komponentes intravenozas infūzijas. rituksimaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citām ķīmijterapijas shēmām difūzas lielo B šūnu nehodžkina limfomas gadījumā nav pierādīta.

Hroniska limfoleikoze

Iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību rituksimaba ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma pirmā ārstēšanas cikla 0. Dienā, pēc tam, lietojot 500 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma katra nākamā cikla 1. Dienā, kopā sešus ciklus. Ķīmijterapija jālieto pēc rituksimaba infūzijas.

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

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

Remisijas indukcija pieaugušajiem

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

Balstterapija pieaugušajiem

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

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

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

Pemphigus vulgaris

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

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

Balstterapija

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

Recidīva ārstēšana

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Nehodžkina limfoma

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

Rituksimaba drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem tādu indikāciju gadījumā, kas nav iepriekš neārstēta progresējušas stadijas CD20 pozitīva DLBŠL/BL/BAL/BLL. Ir pieejami tikai ierobežoti dati par pacientiem līdz 3 gadu vecumam. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

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

1. tabula. Rituksimaba devu ievadīšana pediatriskiem pacientiem ar nehodžkina limfomu

Cikls	Terapijas diena	Norādījumi par ievadīšanu
Prefāze (COP)	rituksimabu neievada	-
Indukcijas terapijas 1. kurss (COPDAM1)	2. diena (atbilst prefāzes 6. dienai) rituksimaba 1. infūzija	Indukcijas 1. kursa laikā prednizons tiek lietots ķīmijterapijas kursa ietvaros, un tas jālieto pirms rituksimaba.
	1. diena rituksimaba 2. infūzija	rituksimabu ievada 48 stundas pēc rituksimaba pirmās infūzijas.
Indukcijas terapijas 2. kurss (COPDAM2)	2. diena rituksimaba 3. infūzija	Indukcijas 2. kursā rituksimaba ievadīšanas laikā prednizons netiek lietots.
	1. diena rituksimaba 4. infūzija	rituksimabu ievada 48 stundas pēc rituksimaba trešās infūzijas.
Konsolidācijas terapijas 1. kurss	1. diena rituksimaba 5. infūzija	rituksimaba ievadīšanas laikā prednizons netiek

Cikls	Terapijas diena	Norādījumi par ievadišanu
(CYM/CYVE)		lietots.
Konsolidācijas terapijas 2. kurss (CYM/CYVE)	1. diena rituksimaba 6. infūzija	rituksimaba ievadīšanas laikā prednizons netiek lietots.
Balstterapijas 1. kurss (M1)	Konsolidācijas 2. kursa (CYVE) 25.-28. diena rituksimabuneievada	Sāk, tiklīdz pēc konsolidācijas 2. kursa (CYVE) asins šūnu skaits perifēriskajās asinīs ir atjaunojies, un $ANC > 1,0 \times 10^9/l$, bet trombocītu skaits ir $> 100 \times 10^9/l$.
Balstterapijas 2. kurss (M2)	Balstterapijas 1. kursa (M1) 28. diena rituksimabu neievada	-
ANC – absolūtais neitrofilo leikocītu skaits; COP – ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizons; COPDAM – ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizolons, doksorubicīns, metotreksāts; CYM – citarabīns (Aracytine, Ara-C), metotreksāts; CYVE – citarabīns (Aracytine, Ara-C), etopozīds (VEposide, VP16).		

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

Terapijas plāns	Pacientu klasifikācija	Norādījumi par ievadišanu
B klase	III stadija ar augstu LDH līmeni ($> Nx2$), IV stadija ar negatīvu atradi CNS	Prefāze, kam seko 4 terapijas kursi: 2 indukcijas terapijas kursi (COPADM) ar HDMTX $3g/m^2$ un 2 konsolidācijas terapijas kursi (CYM)
C klase	C1 klase: B-AL ar negatīvu atradi CNS, IV stadija un B-AL ar pozitīvu atradi CNS un negatīvu atradi CSF C3 klase: B-AL ar pozitīvu atradi CSF, IV stadija ar pozitīvu atradi CSF	Prefāze, kam seko 6 terapijas kursi: 2 indukcijas terapijas kursi (COPADM) ar HDMTX $8g/m^2$, 2 konsolidācijas terapijas kursi (CYVE) un 2 balstterapijas kursi (M1 un M2)
Secīgie terapijas kursi jāsāk, tiklīdz ir atjaunojies asins šūnu skaits un to pieļauj pacienta stāvoklis; izņēmums ir balstterapijas kursi, kas tiek veikti ar 28 dienu intervālu.		
BAL – Bērķita leikozē (nobriedušu B šūnu akūta leikozē); CSF – cerebrospinalais šķidrums; CNS – centrālā nervu sistēma; HDMTX – metotreksāts lielā devā; LDH – laktātdehidrogenāze.		

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

Remisijas indukcija

Rituksimaba ieteicamā deva remisijas indukcijas terapijai pediatriem pacientiem ar smagu, aktīvu GPA vai MPA ir $375 mg/m^2$ ķermeņa virsmas laukuma, kas ievadīta ar intravenozu infūziju reizi nedēļā 4 nedēļas.

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

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

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietošanas veids

Visas indikācijas

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

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

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

Pieaugušie ar nehodžkina limfomu, hronisku limfoleikozi, pemphigus vulgaris, pieaugušie un pediatriskie pacienti ar granulomatozi ar poliangiītu (GPA) un mikroskopisku poliangiītu (MPA)

Pirmā infūzija

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

Nākamās infūzijas

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

Pediatriskie pacienti – nehodžkina limfoma

Pirmā infūzija

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

Nākamās infūzijas

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

Pieaugušie pacienti — tikai ne-Hodžkina limfoma (NHL) un hroniska limfoleikoze (HLL):

Ja pacienti 1. cikla laikā nenovēroja 3. vai 4. pakāpes ar infūziju saistītu blakusparādību, 2. ciklā var ievadīt 90 minūšu ilgu infūziju ar glikokortikoīdus saturošu hemoterapijas shēmu. Sāciet ar ātrumu 20% no kopējās devas pirmajās 30 minūtēs un atlikušos 80% no kopējās devas nākamo 60 minūšu laikā. Ja 90 minūšu infūzija tiek panesama 2. ciklā, to pašu ātrumu var izmantot, veicot atlikušo ārstēšanas shēmu (izmantojot 6. vai 8. ciklu).

Pacientiem, kuriem ir klīniski nozīmīga sirds un asinsvadu slimība, tai skaitā aritmija, vai nopietnas infūzijas reakcijas pēc jebkādas iepriekšējas ioloģiskās terapijas vai rituksimaba, nedrīkst ievadīt ātrāku infūziju.

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar izteikti novājinātu imūno sistēmu.

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Visiem pacientiem, kuriem reimatoīdo artrītu, GPA, MPA vai *pemphigus vulgaris* ārstē ar rituksimabu, pēc katras infūzijas jāiedod pacienta brīdinājuma karte (skatīt IIIA pielikuma beigās – marķējums). Šajā brīdinājuma kartē ir svarīga drošuma informācija pacientam par iespējami paaugstinātu infekciju, tai skaitā arī progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas jeb PML risku.

Ļoti retos gadījumos pēc rituksimaba lietošanas ir ziņots par letālu PML. Pēc rituksimaba lietošanas reimatoīdā artrīta un autoimūnu slimību [tai skaitā sistēmiskas sarkanās vilkēdes (SLE) un vaskulīta] ārstēšanai un rituksimaba lietošanas NHL un HLL ārstēšanai pēcreģistrācijas periodā (vairums pacientu saņēma rituksimaba kombinācijā ar ķīmijterapiju vai asinsrades cilmšūnu transplantācijas ietvaros). Pacienti jākontrolē ar noteiktiem starplaikiem, vai nerodas jauni, vai nepastiprinās esošie neiroloģiskie simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, turpmāka lietošana jāpārtrauc, līdz PML tiek izslēgta. Ārstam jāizmeklē pacients, lai noskaidrotu, vai simptomi liecina par Neiroloģiskiem traucējumiem, un, ja tā ir, tad jānoskaidro, vai šie simptomi var liecināt par PML. Jāapsver neirologa konsultācijas nepieciešamība, ja tas ir klīniski indicēts.

Ja pastāv jebkādas šaubas, jāapsver turpmāku izmeklēšanu, tai skaitā MR skenēšana, vēlams ar kontrastvielu, JC vīrusu DNS noteikšana cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) un atkārtotas neiroloģiskas pārbaudes.

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

Ja pacientam rodas PML, rituksimaba lietošana jāpārtrauc pilnībā.

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

Sirds darbības traucējumi

Ar rituksimaba ārstētiem pacientiem novērota stenokardija, sirds darbības ritma traucējumi, piemēram, priekškambaru plandīšanās un mirdzēšana, sirds mazspēja un/vai miokarda infarkts. Tādēļ pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds slimība un/vai kuriem veic kardiotoksisku ķīmijterapiju, ir rūpīgi jākontrolē (skatīt sadaļu “Ar infūziju saistītas reakcijas” turpmāk).

Infekcijas

Pamatojoties uz rituksimaba darbības mehānismu un faktu, ka B šūnām ir svarīga loma normālas imūnās atbildes reakcijas nodrošināšanā, pacientiem pēc rituksimaba terapijas ir paaugstināts infekcijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rituksimaba nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu, smagu infekciju (piemēram, tuberkulozi, sepsi un oportūniskām infekcijām, skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī pacientiem ar smagiem imūnsistēmas traucējumiem (piemēram, ja CD4 vai CD8 līmenis ir ļoti zems). Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot rituksimaba lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, kas var radīt noslieci uz nopietnas infekcijas rašanos, piemēram, hipogammaglobulinēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms rituksimaba.

Pēc rituksimaba lietošanas ziņots par enterovīrusu meningoencefalīta gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Vīrushepatīta B infekcija

Pacientiem, kuri saņēmuši rituksimaba, ziņots par vīrushepatīta B reaktivizāciju, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu. Vairums šo pacientu saņēma arī citotoksisku ķīmijterapiju. Ierobežota informācija no viena pētījuma pacientiem ar recidivējošu/rezistentu HLL, liecina, ka ārstēšana ar rituksimaba var pasliktināt arī primāra vīrushepatīta B iznākumu.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar rituksimaba uzsākšanas jāveic vīrushepatīta B (VHB) skrīnings. Tajā jāiekļauj vismaz HbsAg un HbcAb statusa noteikšana. Saskaņā ar vietējām vadlīnijām šīs analīzes var papildināt ar citu atbilstošo marķieru noteikšanu. Pacientus ar aktīvu vīrushepatītu B nedrīkst ārstēt ar rituksimaba. Pacientiem ar seroloģiski pierādītu vīrushepatītu B (vai nu HBsAg, vai HbcAb) pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem, šie pacienti ir jākontrolē un jāārstē saskaņā ar vietējiem medicīniskajiem standartiem, lai nepieļautu vīrushepatīta B reaktivāciju.

Viltus negatīvi infekciju seroloģiskā testa rezultāti

Sakarā ar viltus negatīvu infekciju seroloģiskā testa rezultātu risku, jāapsver citu diagnostikas metožu lietošanu pacientiem, kuriem ir simptomi, kas liecina par retu infekcijas slimību, piemēram, Rietumnilas vīrusu un neiroboreliozī.

Ādas reakcijas

Ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, toksisku epidermas nekrolīzi (Laiela sindromu) un Stīvensa-Džonsona sindromu, un dažos gadījumos ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šajos gadījumos, kad iespējama saistība ar rituksimaba, ārstēšana jāpārtrauc pilnībā.

Nehodžkina limfoma un hroniska limfocitāze

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

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

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

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

Visu veidu ar infūziju saistītas blakusparādības novēroja 77 % ar rituksimabu ārstēto pacientu (tai skaitā 10 % pacientu novērots citokīnu atbrīvošanās sindroms, ko pavada hipotensija un bronhu spazmas), skatīt 4.8. apakšpunktu. Šie simptomi parasti ir pārejoši, pārtraucot rituksimaba infūziju un ievadot pretināves līdzekli, antihistamīna līdzekli un, ja nepieciešams, pievadot skābekli, intravenozi ievadot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām šķīdumu vai bronhodilatatoru, kā arī glikokortikosteroīdus. Nopietnās reakcijas lūdz skatīt citokīnu atbrīvošanās sindroma aprakstā iepriekš.

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

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

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

Hematoloģiskā toksicitāte

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

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

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnām drošums pēc rituksimaba terapijas pacientiem ar NHL un HLL nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām nav ieteicama. Ar rituksimabu ārstēti pacienti var saņemt inaktivētas vakcīnas. Tomēr, lietojot inaktivētas vakcīnas, atbildes reakcija var būt vājāka. Nerandomizētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar atkārtotu zemas pakāpes NHL, kuri saņēma rituksimaba monoterapiju, salīdzinot ar veselīgiem neārstētiem kontroles grupas cilvēkiem, bija mazāka atbildes reakcija pret vakcināšanu ar stingumkrampju antigēnu (16 %, salīdzinot ar 81 %) un Keyhole

Limpet hemocianīna (KLH) neoantigēnu (4 %, salīdzinot ar 76 %, vērtējot antivielu titra palielināšanos vairāk par 2 reizēm). Ņemot vērā abu slimību līdzību, uzskata, ka pacientiem ar HLL ir līdzīgi rezultāti, taču tas nav pētīts klīniskos pētījumos.

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

Pediatriskā populācija

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

Reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangiītu (GPA), mikroskopisks poliangiīts (MPA) un *pemphigus vulgaris*

Metotreksātu (MTX) nesaņēmušas populācijas ar reimatoīdo artrītu

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

Ar infūziju saistītās reakcijas

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

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

Zālēm paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanai, piemēram, epinefrīnam (adrenalinam), antihistamīna līdzekļiem un glikokortikoidiem, jābūt pieejamām tūlītējai lietošanai alerģiskas reakcijas gadījumā rituksimaba ievadīšanas laikā.

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

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

Vēlīna neitropēnija

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

Imunizācija

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

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

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

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

Vienlaicīga/turpmāka citu SMPRZ lietošana reimatoīdā artrīta gadījumā

Rituksimaba un citu devas un indikācijas nespecifisku pretreimatisma terapiju vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Klīnisko pētījumu datu, lai pilnībā novērtētu citu SMPRZ (arī TNF inhibitoru un citu bioloģisku līdzekļu) secīgu lietošanu pēc rituksimaba ir maz (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pieejamie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas infekcijas sastopamība nemainās, ja šāda ārstēšana tiek lietota pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar rituksimabu, lai gan stingri jānovēro, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes, ja pēc rituksimaba terapijas tiek lietoti bioloģiski līdzekļi un/vai SMPRZ.

Ļaundabīgas slimības

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

Palīgvielas

Polisorbāti

Šīs zāles satur 7 mg polisorbāta 80 (E433) 10 ml flakonā un 35 mg polisorbāta 80 (E433) 50 ml flakonā, kas atbilst 0,7 mg/ml (10 ml flakonā) vai 3,5 mg/ml (50 ml flakonā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrijs

Šīs zāles satur 2,3 mmol (jeb 52,6 mg) nātrija katrā 10 mL flakonā un 11,5 mmol (jeb 263,2 mg) nātrija katrā 50 mL flakonā, kas ir līdzvērtīgi 2,6% (10 mL flakona gadījumā) un 13,2% (50 mL flakona gadījumā) no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pašreiz pieejami ierobežoti dati par iespējamu zāļu mijiedarbību ar rituksimabu.

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

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Grūtniecība

Zināms, ka IgG šķērso placentāro barjeru.

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pieredze nehodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes ārstēšanā pieaugušajiem

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

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

Biežāk ziņotās vai novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija:

- ISR (tai skaitā citokīnu atbrīvošanās sindroms, audzēja sabrukšanas sindroms), skatīt 4.4. apakšpunktu;
- infekcijas, skatīt 4.4. apakšpunktu;
- blakusparādības sirds un asinsvadu sistēmā, skatīt 4.4. apakšpunktu.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas tikai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā un kurām nebija iespējams noteikt rašanās biežumu, norādīts kā "nav zināms", skatīt zemsvītras piezīmes.

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

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms ⁸
--------------------------------------	------------	-------	-------	------	-----------	-------------------------

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms ⁸
Infekcijas un infestācijas	bakteriālas infekcijas, vīrusu infekcijas, +bronhīts	sepsē, +pneimonija, +febrila infekcija, +herpes zoster, +elpceļu infekcija, sēnīšu infekcijas, nezināmas etioloģijas infekcijas, +akūts bronhīts, +sinusīts, vīrushepatīts B ¹		nopietna vīrusa infekcija, ² <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	enterovīrusu meningoencefalīts 2,3
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	neitropēnija, leikopēnija, +febrila neitropēnija, +trombocitopēnija	anēmija, +pancitopēnija, , +granulocitopēnija	koagulācijas traucējumi, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, limfadenopātija		pārejoša IgM līmeņa paaugstināšanās serumā ⁴	vēlīna neitropēnija ⁴
Imūnās sistēmas traucējumi	ar infūziju saistītās reakcijas, angioedēma	paaugstināta jutība		anafilakse	audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁵ , seruma slimība	ar infūziju saistīta akūta, atgriezeniska trombocitopēnija ⁵
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas samazināšanās, perifēriska tūska, sejas tūska, ZBLH līmeņa paaugstināšanās, hipokalcēmija				
Psihiskie traucējumi			depresija, nervozitāte			
Nervu sistēmas traucējumi		parestēzija, pavājināta jušana, uzbudinājums, bezmiegs, vazodilatācija, reibonis, trauksme	garšas sajūtas pārmaiņas		perifēra neiropātija, sejas nerva paralīze ⁵	kraniāla neiropātija, citu sajūtu zudums ⁶
Acu bojājumi		asaru izdalīšanās traucējumi, konjunktivīts			smagas pakāpes redzes zudums ⁶	
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs, ausu sāpes				dzirdes zudums ⁶

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms ⁸
Sirds funkcijas traucējumi		+miokarda infarkts ^{5 un 7} , aritmija, +priekškambaru mirgošana, tahikardija, +sirdsdarbības traucējumi	+kreisā kambara mazspēja, +supraven- trikulāra tahikardija, +kambaru tahikardija, +stenokardija, +miokarda išēmija, bradikardija	smagi sirdsdarbības traucējumi ^{5 un 7}	sirds mazspēja ^{5 un 7}	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija			vaskulīts (galvenokārt ādā), leikocitoklastis- ks vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi , krūšu kurvja un videnes slimības		bronhu spazmas ⁵ , respiratora slimība, sāpes krūtīs, aizdusa, klepus pastiprināšanās, iesnas	astma, obliterējošs bronhiolīts, plaušu slimība, hipoksija	intersticiāla plaušu slimība ⁸	elpošanas mazspēja ⁵	infiltrāti plaušās
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana , caureja, sāpes vēderā, rīšanas traucējumi, stomatīts, aizcietējums, dispepsija, anoreksija, kairināta rīkle	vēdera palielināša- nās		perforācija kuņģa un zarnu traktā ⁸	
Ādas un zemādas audu bojājumi	nieze, izsitumi, +alopēcija	nātrene, svīšana, svīšana naktī, +ādas bojājums			smagas bullozas ādas reakcijas, Stīvensa- Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms) ⁸	
Skeleta, muskulū u un saistaudu sistēmas bojājumi		paaugstināts tonuss, mialģija, artralģija, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes				
Nieru un urīnizvade s sistēmas traucējumi					nieru mazspēja ⁵	

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms ⁸
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišana s vietā	drudzis , drebuļi, astēnija, galvassāpes	audzēja sāpes, pietvīkums, savārgums, saaukstēšanās sindroms, + nespēks, + drebuļi, + daudzu orgānu mazspēja ⁵	sāpes infūzijas vietā			
Izmeklēju mi	pazemināts IgG līmenis					

Katra traucējuma biežums pamatojās uz jebkādas pakāpes reakcijām (no vieglas līdz smagai), izņemot traucējumu, kas atzīmēti ar "+", kuru biežums pamatojās tikai uz smagām (≥ 3 . pakāpi pēc NCI vispārējiem toksicitātes kritērijiem) reakcijām. Norādīts tikai visos pētījumos novērotais lielākais biežuma rādītājs.

¹ ietver reaktivāciju un primāru infekciju; biežums pamatojas uz R-FC shēmu recidivējošas/refraktāras HLL gadījumā.

² skatīt arī apakšpunktu Infekcija zemāk.

³ novērots pēcreģistrācijasuzraudzības periodā.

⁴ skatīt arī apakšpunktu Hematoloģiskas blakusparādības zemāk.

⁵ skatīt arī apakšpunktu Ar infūziju saistītas reakcijas zemāk. Retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.

⁶ kraniālas neiropātijas izpausmes un simptomi. Radušies dažādā laikā, pat vairākus mēnešus pēc rituksimaba terapijas pabeigšanas.

⁷ radušās galvenokārt pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bijušas sirds slimības un/vai kardiotoksiska ķīmijterapija,

un galvenokārt bija ar infūziju saistītas reakcijas.

⁸ ietver letālus gadījumus.

Par turpmāk minētiem traucējumiem klīniskajos pētījumos tika ziņots kā par blakusparādībām, tomēr rituksimaba grupās tika ziņots par līdzīgu vai mazāku biežumu, salīdzinot ar kontrolgrupām: hematoksicitāte, neitropēniska infekcija, urīnceļu infekcija, jušanas traucējumi, drudzis.

Par izpausmēm un simptomiem, kas liecina par ar infūziju saistītām reakcijām, ziņots vairāk nekā 50 % pacientu, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, un tie galvenokārt radās pirmās infūzijas laikā, parasti pirmajā stundā vai pirmajās divās stundās. Šie simptomi bija galvenokārt drudzis, drebuļi un trīsas. Citi simptomi bija pietvīkums, angioedēma, bronhu spazmas, vemšana, slikta dūša, nātrene/izsitumi, nespēks, galvassāpes, rīkles kairinājums, rinīts, nieze, sāpes, tahikardija, hipertensija, hipotensija, aizdusa, dispepsija, astēnija un audzēja sabrukšanas sindroms. Smagas, ar infūziju saistītas reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, hipotensija) radās līdz 12 % gadījumu. Dažos gadījumos ziņots arī par papildu reakcijām – miokarda infarktu, priekškambaru plandīšanos, plaušu tūsķu un akūtu atgriezenisku trombocitopēniju. Mazāk bieži vai ar nezināmu biežumu radās jau pirms tam esošu slimību, piemēram, stenokardijas vai sirds mazspējas, paasinājums vai smagas kardiālas komplikācijas (sirds mazspēja, miokarda infarkts, priekškambaru plandīšanās), plaušu tūsķa, daudzu orgānu mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms, nieru mazspēja un elpošanas mazspēja. Ar infūziju saistītu simptomu sastopamība būtiski samazinājās nākamā infūziju laikā, un astotajā rituksimaba (uzturošajā) terapijas ciklā tie rodas < 1 % pacientu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Lielāka lokalizētas *Candida* infekcijas, kā arī *herpes zoster* sastopamība bija randomizētu pētījumu rituksimaba terapijas grupās. Par smagām infekcijām ziņots 4 % pacientu, kuri saņēma rituksimaba monoterapiju. Lielāka kopējā infekciju, tai skaitā 3. un 4. pakāpes infekciju, sastopamība novērota

rituksimaba līdz 2 gadus ilgas balstterapijas laikā, salīdzinot ar novērojumu. 2 gadus ilgas terapijas laikā netika ziņots par kumulatīvu toksicitāti attiecībā uz infekcijām. Bez tam rituksimaba terapijas laikā ziņots par citām nopietnām vīrusu infekcijām, kas bija jaunas, reaktivizējušās vai paasinājušās, un dažas no kurām bija letālas. Vairums pacientu rituksimabu bija saņēmuši kombinācijā ar ķīmijterapiju vai kā asinsrades cilmes šūnu transplantācijas daļu. Šādu nopietnu vīrusu infekciju piemēri ir infekcijas, kuras izraisa *herpes* vīrusi (citomegalovīruss, *varicella zoster* vīruss un *herpes simplex* vīruss), JC vīruss (progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)), enterovīruss (meningoencefalīts) un vīrushepatīta C vīruss (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīnisko pētījumu laikā ziņots arī par letālas PML gadījumiem, kas novēroti pēc slimības progresēšanas un atkārtotas terapijas. Ziņots par vīrushepatīta B reaktivizēšanās gadījumiem, un vairums šo gadījumu radās pacientiem, kuri saņēma rituksimabu kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju. Pacienti ar recidivējošu/refraktāru HLL 3./4. pakāpes vīrushepatīta B infekcijas (reaktivācija un primāra infekcija) sastopamība bija 2 % R-FC, salīdzinot ar 0 % FC grupā. Pacienti, uz kuriem iedarbojās rituksimabs un kuriem iepriekš jau bija Kapoši sarkoma, ziņots par Kapoši sarkomas progresēšanu. Šie gadījumi radās, lietojot zāles neregistrētām indikācijām, un vairums pacientu bija HIV pozitīvi.

Hematoloģiskas blakusparādības

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

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

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

Kardiovaskulāras reakcijas rituksimaba monoterapijas klīnisko pētījumu laikā radās 18,8 % pacientu, un visbiežāk tika ziņots par hipotensiju un hipertensiju. Ziņots par 3. vai 4. pakāpes aritmiju (tai skaitā ventrikulāru un supraventrikulāru tahikardiju) un stenokardiju infūzijas laikā. Balstterapijas laikā 3./4. pakāpes sirds funkcijas traucējumu sastopamība pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu, un novērojuma grupā bija līdzīga. Par kardiālām blakusparādībām kā nopietnām blakusparādībām (tai skaitā priekškambaru mirgošana, miokarda infarkts, kreisā kambara mazspēja, miokarda išēmija) ziņots 3 % pacientu, kas ārstēti ar rituksimabu, salīdzinot ar < 1 % novērojuma grupā. Pētījumos, kuros vērtēta rituksimaba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju, 3. un 4. pakāpes sirds aritmijas, galvenokārt supraventrikulāras aritmijas, piemēram, tahikardijas un priekškambaru plandīšanās/mirdzēšanas,

sastopamība R-CHOP grupā (14 pacienti, 6,9 %) bija lielāka nekā CHOP grupā (3 pacienti, 1,5 %). Visi šie aritmijas gadījumi radās saistībā ar rituksimaba infūziju vai bija saistīti ar to rašanos veicinošiem stāvokļiem, piemēram, drudzi, infekciju, akūtu miokarda infarktu vai jau pirms tam esošu elpošanas sistēmas un kardiovaskulāru slimību. Citu 3. un 4. pakāpes kardiālu blakusparādību, tai skaitā sirds mazspējas, miokarda slimības un koronāro artēriju slimības izpausmju, sastopamība R-CHOP un CHOP grupā neatšķīrās. HLL pacientiem 3. vai 4. pakāpes sirds funkcijas traucējumu kopējā sastopamība bija neliela gan pirmās izvēles pētījumā (4 % R-FC, 3 % FC), gan recidivējošas/refraktāras slimības pētījumā (4 % R-FC, 4 % FC).

Elpošanas sistēma

Ziņots par intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu.

Neiroloģiski traucējumi

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

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

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

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

IgG līmenis

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

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Pacientu apakšgrupas - rituksimaba monoterapija

Gados vecāki cilvēki (65 gadi un vecāki)

Jebkādas pakāpes nevēlamo blakusparādību un 3./4. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība gados vecākiem cilvēkiem un jaunākiem pacientiem (jaunāki par 65 gadiem) bija līdzīga.

Masīva slimība

Pacientiem ar masīvu slimību biežāk novēroja 3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, nekā

pacienti bez masīvas slimības (25,6 %, salīdzinot ar 15,4 %). Jebkuras pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija līdzīga abās grupās.

Atkārtots terapijas kurss

Procentuāli pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par NBP atkārtotu rituksimaba terapijas kursu laikā, bija līdzīgs kā pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par NBP (visas NBP un 3./4. pakāpes NBP) pirmreizēja terapijas kursa laikā.

Pacientu apakšgrupas – rituksimaba kombinēta terapija

Gados vecāki cilvēki (65 gadi un vecāki)

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

Pieredze DLBŠL/BL/BAL/BLL ārstēšanā pediatriem pacientiem

Drošuma profila kopsavilkums

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

Rituksimabu saņēma pavisam 309 pediatrie pacienti, kuri tika iekļauti drošuma analīzes populācijā. Pediatriem pacientiem, kuri bija randomizēti LMB ķīmijterapijas un rituksimaba kombinētās terapijas grupā vai tika iesaistīti pētījuma posmā, kurā bija tikai viena terapijas grupa, rituksimabs tika ievadīts 375 mg/m² devā, un viņi saņēma pavisam sešas rituksimaba intravenozas infūzijas (pa divām katrā no abiem indukcijas terapijas un pa vienai katrā no abiem konsolidācijas LMB terapijas shēmas kursiem).

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

Pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējais rituksimaba drošuma profils reimatoīdā artrīta gadījumā pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos.

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības apkopotas 4. tabulā. To sastopamība definēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$),

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($\leq 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas tikai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā un kurām nebija iespējams noteikt rašanās biežumu, norādīts kā "nav zināms", skatīt zemsvītras piezīmes.

Biežākās blakusparādības, kas uzskatāmas par rituksimaba lietošanas izraisītām, bija ISR. Klīniskajos pētījumos kopējā ISR sastopamība bija 23 % pēc pirmās infūzijas un pēc nākamajām infūzijām samazinājās. Nopietnas ISR tika novērotas retāk (0,5 % pacientu) un galvenokārt radās pirmā ārstēšanas kursa laikā. Infūzijas reakcijas samazinājās līdz 2 % pēc otrās infūzijas gan rituksimaba, gan placebo grupā. Papildus blakusparādībām, kas novērotas RA klīniskos pētījumos par rituksimaba lietošanu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu) un seruma slimībai līdzīgu reakciju.

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

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	bronhīts, sinusīts, gastroenterīts, pēdu mikoze			PML, vīrushepatīta B reaktivācija	nopietna vīrusinfekcija ¹ , enterovīrusu meningoencefalīts ²
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija ³		vēlīna neitropēnija ⁴	Seruma slimībai līdzīga reakcija	
Imūnās sistēmas traucējumi Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	⁵ ar infūziju saistītas reakcijas (hipertensija, slikta dūša, izsitumi, drudzis, nieze, nātrene, rīkles kairinājums, karstuma viļņi, hipotensija, rinīts, drebuļi, tahikardija, nespēks, mutes un rīkles sāpes, perifēra tūska, eritēma)		⁵ ar infūziju saistītas reakcijas (ģeneralizēta tūska, bronhu spazmas, sēkšana, balsenes tūska, angioedēma, ģeneralizēta nieze, anafilakse, anafilaktoīda reakcija)			
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperholesterinēmija				
Psihiskie traucējumi		depresija, trauksme				

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	parestēzija, migrēna, reibonis, īšiass				
Sirds funkcijas traucējumi				stenokardija, priekškambar u mirgošana, sirds mazspēja, miokarda infarkts	priekškambar u plandīšanās	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		dispepsija, caureja, gastroezofageāls atvilkis, čūlas mutē, sāpes vēdera augšdaļā				
Ādas un zemādas audu bojājumi		alopēcija			toksiskā epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), Stīvensa- Džonsona sindroms ⁷	
Skeleta, muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija / skeleta muskulu sāpes, osteoartrīts, bursīts				
Izmeklējum i	pazemināts IgM līmenis ⁶	pazemināts IgG līmenis ⁶				

¹ Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.

² Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

³ Biežuma kategorija noteikta, pamatojoties uz laboratoriskajām vērtībām, kas apkopotas standarta laboratoriskās uzraudzības laikā klīniskos pētījumos.

⁴ Biežuma kategorija noteikta, izmantojot pēcreģistrācijas datus.

⁵ Reakcijas, kas radās infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās. Skatīt arī ar infūziju saistītas reakcijas tālāk. ISR var rasties paaugstinātas jutības rezultātā un/vai saistībā ar darbības mehānismu.

⁶ Ietver novērojumus, kas apkopoti standarta laboratoriskās uzraudzības laikā.

⁷ Ietver gadījumus ar letālu iznākumu.

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos visbiežākās nevēlamās blakusparādības pēc rituksimaba saņemšanas bija ISR (skatīt 4. tabulu). No 3189 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem 1135 jeb 36 % pacientu bija vismaz viena ISR un 733 no 3189 jeb 23 % pacientu bija ISR pēc pirmās rituksimaba infūzijas un zāļu iedarbības. Pēc nākamajām infūzijām ISR sastopamība samazinājās. Klīniskajos pētījumos nopietnas ISR bija mazāk nekā 1 % pacientu (17 pacientiem no 3189). Klīniskajos pētījumos netika novērotas 4. pakāpes IRS (pēc CTC) un ISR izraisīti nāves gadījumi. 3. pakāpes IRS (pēc CTC) procentuālais

īpatsvars un ISR, kuru dēļ zāles bija jāatceļ, ar katru kursu samazinājās un, sākot ar 3. kursu, tās bija retas. IRS sastopamību un smaguma pakāpi ievērojami samazināja premedikācija ar intravenozi ievadītiem glikokortikoidiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagām ISR ar letālu iznākumu.

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

Infekcijas

Ar rituksimabu ārstētiem pacientiem kopējā infekciju sastopamība, par ko ziņoja klīniskajos pētījumos, bija aptuveni 94 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Infekcijas galvenokārt bija vieglas un vidēji smagas, un lielākajā daļā gadījumu tās bija augšējo elpceļu un urīnceļu infekcijas. Smagu infekciju, kuru dēļ bija nepieciešama intravenozu antibiotisko līdzekļu lietošana, sastopamība bija aptuveni 4 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc daudzkārtējiem rituksimaba kursiem nopietno infekciju sastopamības rādītājs nozīmīgi nepalielinājās. Klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par dziļo elpceļu infekcijām (tai skaitā pneimoniju), tomēr rituksimaba un kontroles grupā to sastopamība bija līdzīga.

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

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

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

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

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

Neiroloģiskas blakusparādības

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

Neitropēnija

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

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

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Laboratoriskās novirzes

Ar rituksimabu ārstētiem RA pacientiem novēroja hipogammaglobulinēmiju (IgG vai IgM zem normas apakšējās robežas). Kopējais infekciju vai nopietnu infekciju rādītājs nepalielinājās pēc IgG vai IgM līmeņa pazemināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Granulomatozes ar poliangiītu (GPA) un mikroskopiska poliangiīta (MPA) ārstēšanas pieredze

Kopējais rituksimaba drošuma profils pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar GPA/MPA pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem 3 klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Remisijas indukcija pieaugušajiem (GPA/MPA 1. pētījums)

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

5. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības no GPA/MPA 1. pētījuma ar sastopamības biežumu “bieži” vai “ļoti bieži” ir visas nevēlamās blakusparādības, kas rituksimaba grupā radās ar $\geq 5\%$ sastopamību un ar lielāku biežumu nekā kontrolgrupā.

Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas tikai pēcreģistrācijas uzraudzības periodā un kurām nebija iespējams noteikt rašanās biežumu, norādīts kā “nav zināms”, skatīt zemsvītras piezīmes.

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

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		urīnceļu infekcija bronhīts <i>herpes zoster</i> nazofaringīts	nopietna vīrusinfekcija ^{1,2} enterovīrusu meningoencefalīts ¹
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		citokīnu atbrīvošanās sindroms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperkaliēmija	
Psihiskie traucējumi	bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis trīce		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija	karstuma viļņi	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	klepus aizdus a asiņošana no deguna	aizlikts deguns	

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	caureja	dispepsija aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		akne	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	muskuļu spazmas artralģija muguras sāpes	muskuļu vājums skeleta un muskuļu sāpes sāpes ekstremitātēs	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	perifēra tūska		
Izmeklējumi		pazemināts hemoglobīna līmenis	
¹ Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.			
² Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.			

Balstterapija pieaugušajiem (GPA/MPA 2. pētījums)

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

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

MedDRA orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	bronhīts	rinīts	nopietna vīrusinfekcija ^{1,2} enterovīrusu meningoencefalīts ¹
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		aizdusa	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		caureja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		pireksija gripai līdzīga saslimšana perifēra tūska	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	ar infūziju saistītas reakcijas ³		
¹ Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā. Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.			
² Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.			
³ Sīkāka informācija par ar infūziju saistītām reakcijām ir sniegta apakšpunktā par atsevišķām blakusparādībām.			

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

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

Ilgtermiņa novērojuma pētījums (GPA/MPA 3. pētījums)

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

Pediatriskā populācija

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

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

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

Infekcijas

GPA/MPA 1. pētījumā, kopējais infekciju rādītājs 6 mēnešu primārā mērķa kritērija vērtēšanas laikā bija aptuveni 237 uz 100 pacientgadiem (95 % TI 197-285). Infekcijas pārsvarā bija vieglas vai vidēji smagas un galvenokārt bija augšējo elpceļu infekcijas, herpes zoster un urīnceļu infekcijas.

Smagu infekciju rādītājs bija aptuveni 25 uz 100 pacientgadiem. Visbiežāk ziņotā smagā infekcija rituksimaba grupā bija pneimonija – 4 %.

GPA/MPA 2. pētījumā infekcijas rituksimaba grupā radās 30/57 (53 %) pacientiem. Visu smaguma pakāpju infekciju sastopamība pētījuma grupās bija līdzīga. Infekcijas bija galvenokārt vieglas vai vidēji smagas. Biežākās infekcijas rituksimaba grupā bija augšējo elpceļu infekcijas, gastroenterīts,

urīnceļu infekcijas un *herpes zoster*. Nopietnu infekciju sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga (aptuveni 12 %). Biežāk ziņotā nopietnā infekcija rituksamaba grupā bija viegls vai vidēji smags bronhīts.

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

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

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi

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

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

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

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

Neiroloģiskas blakusparādības

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

Vīrushepatīta B reaktivācija

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

Hipogammaglobulinēmija

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

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

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

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

Neitropēnija

GPA/MPA 1. pētījumā 24 % pacientu rituksimaba grupā (viens kurss) un 23 % pacientu ciklofosfamīda grupā radās CTC 3. pakāpes vai smagāka neitropēnija.

Neitropēnija nebija saistīta ar novēroto nopietno infekciju biežuma palielināšanos ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem. Vairāku rituksimaba kursu ietekme uz neitropēnijas rašanos pacientiem ar granulomatozi, ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu klīniskos pētījumos nav pētīta.

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Pemphigus vulgaris ārstēšanas pieredze

Kopējais rituksimaba drošuma profils *pemphigus vulgaris* gadījumā pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem 2 klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

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

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

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

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

PV 1. un 2. pētījumā un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

nevēlamās blakusparādības, kas rituksimaba grupā radās $\geq 5\%$ pacientu un tika novērtētas kā saistītas ar terapiju.

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

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

¹ Novērots pēcreģistrācijas novērošanas periodā.
² Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.
³ Ar infūziju saistītas reakcijas PV 1. pētījumā ietvēra simptomus, par kuriem informācija tika iegūta nākamajā ieplānotajā vizītē pēc katras infūzijas, un nevēlamas reakcijas, kas radās infūzijas dienā vai nākamā dienā pēc infūzijas. Biežākie ar infūziju saistītas reakcijas simptomi/ieteicamie termini PV 1. pētījumā bija galvassāpes, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens, slikta dūša, astēnija un sāpes.

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

PV 1. pētījumā ar infūziju saistītas reakcijas radās bieži (58 %). Gandrīz visas ar infūziju saistīto reakciju epizodes bija vieglas vai vidēji smagas. Pēc pirmās, otrās, trešās un ceturtās infūzijas, ar

infūziju saistītas reakcijas radās attiecīgi 29 % (11 pacienti), 40 % (15 pacienti), 13 % (5 pacienti) un 10 % (4 pacienti) pacientu. Ar infūziju saistītu reakciju dēļ terapiju nepārtrauca neviens pacients. Ar infūziju saistīto reakciju simptomu veids un smaguma pakāpe bija līdzīga tai, kāda tika novērota RA un GPA/MPA pacientiem.

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

Infekcijas

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

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

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

Patoloģiski rezultāti laboratoriskos izmeklējumos

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

Pēcreģistrācijas periodā aprakstīti pieci rituksimaba pārdozēšanas gadījumi. Trijos gadījumos nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Divos gadījumos ziņots par nevēlamām blakusparādībām – gripai līdzīgiem simptomiem pēc 1,8 g lielas rituksimaba devas un letālu elpošanas mazspēju pēc 2 g lielas rituksimaba devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kods: L01FA01

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

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

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā efektivitāte un drošums nehozķkina limfomas un hroniskas limfoleikozes ārstēšanā

Folikulāra limfoma

Monoterapija

Sākotnējā terapija, vienu reizi nedēļā, 4 devas

Pivotālā pētījumā 166 pacienti ar recidivējošu vai pret ķīmijterapiju rezistentu zemas pakāpes vai folikulāru B šūnu NHL saņēma 375 mg rituksimaba/m² intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā 4 nedēļas. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR - *overall response rate*) ārstēšanai paredzēto (ITT – *intent-to-treat*) pacientu populācijā bija 48 % (TI₉₅ % 41-56 %), no tiem 6 % pilnīga

atbildes reakcija (CR – *complete response*) un 42 % – daļēja atbildes reakcija (PR – *partial response*). Plānotā laika līdz slimības progresēšanai (TTP) mediāna pacientiem ar atbildes reakciju bija 13,0 mēneši. Apakšgrupu analīzē ORR bija augstāks pacientiem ar B, C un D histoloģisko apakštipu pēc IWF klasifikācijas nekā pacientiem ar A apakštipu pēc IWF klasifikācijas (58 %, salīdzinot ar 12 %); augstāks pacientiem, kuriem lielākais bojājums bija < 5 cm diametrā, salīdzinot ar bojājumu > 7 cm diametrā (53 %, salīdzinot ar 38 %) un augstāks pacientiem ar slimības recidīvu, kas ir jutīgs pret ķīmijterapiju, salīdzinot ar recidīvu, kas nav jutīgs pret ķīmijterapiju (definēts kā atbildes reakcijas ilgums < 3 mēneši) (50 %, salīdzinot ar 22 %). ORR pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar autologu kaulu smadzeņu transplantāciju (AKST), bija 78 %, salīdzinot ar 43 % pacientiem bez AKST. Turpmāk minētie faktori statistiski nozīmīgi (Fišera tests) neietekmēja atbildes reakciju uz rituksimaba terapiju: vecums, dzimums, limfomas pakāpe, sākotnējā diagnoze, slimības masivitāte, normāls vai paaugstināts LDH līmenis, ārpusmezglu slimības forma. Statistiski nozīmīgu korelāciju konstatēja starp atbildes reakciju un kaulu smadzeņu iesaisti. 40 % pacientu, kuriem slimības procesā bija iesaistītas kaulu smadzenes, bija atbildes reakcija, salīdzinot ar 59 % pacientu, kuriem kaulu smadzenes nebija skartas ($p = 0,0186$). Šī atrade neapstiprinājās pakāpeniskajā loģiskās regresijas analīzē, kurās kā prognostiski faktori tika identificēti šādi faktori: histoloģiskais tips, sākotnēji bcl-2 pozitīvs, rezistence pret pēdējo ķīmijterapiju un masīva slimība.

Sākotnējā terapija, vienu reizi nedēļā, 8 devas

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

Sākotnējā terapija, masīva slimība, vienu reizi nedēļā, 4 devas

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

Atkārtota terapija, vienu reizi nedēļā, 4 devas

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

Sākotnējā terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju

Atklātā, randomizētā pētījumā kopumā 322 iepriekš neārstēti pacienti ar folikulāru limfomu tika randomizēti, lai saņemtu vai nu CVP ķīmijterapiju (ciklofosfamīds 750 mg/m², vinkristīns 1,4 mg/m² (maksimāli līdz 2 mg pirmajā dienā) un prednizolonu 40 mg/m² dienā no 1. līdz 5. dienai ik 3 nedēļas 8 reizes), vai rituksimabu 375 mg/m² kombinācijā ar CVP (R-CVP). Rituksimabu ievadīja katra ārstēšanas cikla 1. dienā. Kopumā tika veikta terapija un analizēta efektivitāte 321 pacientam (162 R-CVP grupā un 159 CVP grupā). Novērošanas mediāna bija 53 mēneši. R-CVP terapijai bija būtiskas priekšrocības, salīdzinot ar CVP terapiju, novērtējot primāro mērķa kritēriju – laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (27 mēneši, salīdzinot ar 6,6 mēnešiem, $p < 0,0001$, *log rank tests*). Pacientu, kuriem bija audzēja atbildes reakcija (CR, CRu, PR), procentuālais īpatsvars bija ievērojami lielāks ($p < 0,0001$ *H₀* kvadrāta tests) R-CVP grupā (80,9 %), salīdzinot ar CVP grupu (57,2 %). Ārstēšana ar R-CVP nozīmīgi pagarināja laiku līdz slimības progresēšanai vai nāvei, salīdzinot ar ārstēšanu ar CVP, attiecīgi 33,6 un 14,7 mēneši, $p < 0,0001$ (*log rank tests*). Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 37,7 mēneši R-CVP grupā un 13,5 mēneši CVP grupā ($p < 0,0001$, *log rank tests*).

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

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

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

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

EFS – dzīvildze bez slimības izpausmēm.

TTP – laiks līdz slimības progresēšanai vai nāvei.

PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas.

TTF – laiks līdz ārstēšanas neveiksmei.

OS rādītāji – dzīvildzes rādītāji analīzes brīdī.

Balstterapija

Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma

Prospektīvā, atklātā, starptautiskā, daudzcentru III fāzes pētījumā 1193 pacienti ar iepriekš neārstētu progresējošu folikulāru limfomu saņēma indukcijas terapiju ar R-CHOP ($n = 881$), R-CVP ($n = 268$) vai R-FCM ($n = 44$) atbilstoši pētnieka izvēlei. Kopumā atbildes reakciju uz indukcijas terapiju novēroja 1078 pacientiem, no kuriem 1018 bija randomizēti rituksimaba balstterapijas saņemšanai ($n = 505$) vai novērošanai ($n = 513$). Abas ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz sākotnējo raksturojumu un slimības stāvokli. Rituksimaba balstterapiju veidoja viena rituksimaba infūzija devā 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 2 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus.

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

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

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

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

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

	Primārā analizē (novērošanas mediāna: 25 mēneši)		Galīgā analizē (novērošanas mediāna: 9,0 gadi)	
	Novērošana N=513	Rituksimabs N=505	Novērošana N=513	Rituksimabs N=505
Primārā efektivitāte Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riskā attiecība (95% TI) riskā mazināšanās	NR	NR	4,06 gadi	10,49 gadi
	<0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50%		<0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39%	
Sekundārā efektivitāte Kopējā dzīvildze (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riskā attiecība (95% TI) riskā mazināšanās	NR	NR	NR	NR
	0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11%		0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6%	
Dzīvildze bez notikuma (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riskā attiecība (95% TI) riskā mazināšanās	38 mēneši	NR	4,04 gadi	9,25 gadi
	<0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46%		<0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36%	
TNLt (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riskā attiecība (95% TI) riskā mazināšanās	NR	NR	6,11 gadi	NR
	0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39%		<0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34%	
TNCT (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riskā attiecība (95% TI) riskā mazināšanās	NR	NR	9,32 gadi	NR
	0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40%		0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39%	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs* <i>Chi</i> kvadrāta testa p vērtība izredžu attiecība (95% TI)	55%	74%	61%	79%
	<0,0001 2,33 (1,73; 3,15)		<0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR/CRu) rādītājs* <i>Chi</i> kvadrāta testa p vērtība izredžu attiecība (95% TI)	48%	67%	53%	72%
	<0,0001 2,21 (1,65; 2,94)		<0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	

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

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

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

Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

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

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

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

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

¹⁾ rādītāji tika aprēķināti kā riska attiecības.

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

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

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

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

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

OS	CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
	PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
	CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
	R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

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

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

Difūza lielo B šūnu nehodžkina limfoma pieaugušajiem

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

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

Visu sekundāro rādītāju (atbildes reakcija, dzīvildze bez slimības progresēšanas, dzīvildze bez slimības izpausmēm, atbildes reakcijas ilgums) analīze apstiprināja R-CHOP efektivitāti, salīdzinot ar CHOP. Pilnīga atbildes reakcija pēc 8. cikla bija 76,2 % R-CHOP grupā un 62,4 % CHOP grupā ($p = 0,0028$). Slimības progresēšanas risks samazinājās par 46 % un recidīva risks par 51 %. Visās pacientu apakšgrupās (dzimums, vecums, vecumam pielāgots Starptautiskais Prognostiskais indekss, Ann Arbor stadija, ECOG, β_2 mikroglobulīns, LDH, albumīns, B simptomi, masīva slimība, ārpusmezglu formas, kaulu smadzeņu iesaistīšanās) dzīvildzes bez slimības izpausmēm un kopējās dzīvildzes riska rādītājs (R-CHOP, salīdzinot ar CHOP) bija attiecīgi mazāki par 0,83 un 0,95. R-CHOP bija saistīta ar slimības iznākuma uzlabošanu gan augsta, gan zema riska pacientiem atbilstoši vecumam pielāgotajam Starptautiskajam Prognostiskajam indeksam.

Klīniski laboratoriskās atrades

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

Hroniska limfoleikoze

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

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

12a. tabula. Hroniskas limfoleikozes pirmās izvēles ārstēšana
efektivitātes rezultātu pārskats rituksimabam kopā ar FC, salīdzinot ar FC
monoterapiju – novērošanas laika mediāna 48,1 mēnesis

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

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

*: Attiecas tikai uz pacientiem, kuri sasniedz CR, nPR, PR;

**: Attiecas tikai uz pacientiem, kuri sasniedz CR.

12b. tabula. Hroniskas limfoleikozes pirmās izvēles ārstēšana
dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecība atkarībā no binē stadijas
(ITT) – novērošanas laika mediāna 48,1 mēnesis

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

TI: ticamības intervāls.

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

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

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

Atbildes reakcijas rādītājs un CR rādītājs, kas analizēti ar Hī kvadrāta testu. NR: nav sasniegts; NP: nav piemērojams.

*: piemērojams tikai pacientiem, kuri sasniedz CR, nPR, PR;

**: piemērojams tikai pacientiem, kuri sasniedz CR.

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

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

Pediatriskā populācija

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

Demogrāfiskās un slimības īpašības pētījuma sākumā abās terapijas grupās – LMB (LMB ķīmijterapija) un R-LMB (LMB ķīmijterapija ar rituksamību) – bija līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna LMB un R-LMB grupā bija attiecīgi 7 un 8 gadi. Abās terapijas grupās aptuveni puse pacientu atbilda B klasei (50,6 % LMB un 49,4 % R-LMB grupā), bet 39,6 % pacientu – C1 klasei, bet C3 klasē LMB un R-LMB grupā bija attiecīgi 9,8 % un 11,0 % pacientu. Saskaņā ar Mērfija (*Murphy*) klasifikāciju vairums pacientu bija vai nu ar BL III stadijā (45,7 % LMB un 43,3 % R-LMB grupā), vai arī ar BAL ar negatīvu atradi CNS (21,3 % LMB un 24,4 % R-LMB grupā). Mazāk nekā pusei pacientu (45,1 % abās terapijas grupās) slimība bija izplatījusies kaulu smadzenēs, un vairumam pacientu (72,6 % LMB un 73,2 % R-LMB grupā) slimība nebija skārusi CNS. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija EFS (dzīvildze bez notikuma iestāšanās), kur notikums tika definēts kā pirmais iestājies notikums no šāda saraksta: progresējoša slimība, recidīvs, sekundārs ļaundabīgs audzējs,

jebkāda cēloņa izraisīta nāve vai atbildes reakcijas trūkums, ko pierāda dzīvotspējīgu šūnu atrade atlieku materiālā pēc otrā CYVE kursa. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS un CR (pilnīga remisija).

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

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

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

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums reimatoīdā artrīta ārstēšanā

Rituksamaba efektivitāte un drošums reimatoīdā artrīta simptomu un pazīmju atvieglošanā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz TNF inhibitoriem tika pierādīti pivotālā, randomizētā, kontrolētā, dubultmaskētā, daudzcentru pētījumā (1. pētījums).

1. pētījumā vērtēja 517 pacientus, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF inhibitora terapijām vai to nepanesība. Iekļaušanai piemērotiem pacientiem bija aktīvs

reimatoīdais artrīts, diagnosticēts atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ARK) kritērijiem. Rituksimabu lietoja divu intravenozu infūziju veidā, starp kurām bija 15 dienu intervāls. Pacienti intravenozas infūzijas veidā saņēma 2 x 1000 mg rituksimaba vai placebo kombinācijā ar MTX. Visi pacienti pēc pirmās infūzijas no 2. līdz 7. dienai un no 8. līdz 14. dienai vienlaicīgi perorāli saņēma attiecīgi pa 60 mg un 30 mg prednizona. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu, kuri sasniedza ARK 20 atbildes reakciju 24. nedēļā, procentuālais īpatsvars. Pacienti tika novēroti pēc 24. nedēļas, lai novērtētu ilgtermiņa mērķa kritērijus, ietverot rentgenogrāfisku novērtēšanu 56. un 104. nedēļā. Šajā laikā 81 % pacientu, kas sākotnēji saņēma placebo, no 24. līdz 56. nedēļai saņēma rituksimabu atklātā pētījuma paplašinājuma protokola ietvaros.

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

Slimības aktivitātes rezultāti

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

Klīniski un statistiski nozīmīga uzlabošanās bija arī atzīmēta visos ARK atbildes reakcijas individuālos komponentos (sāpīgu un pietūkušu locītavu skaits, pacienta un ārsta vispārējs novērtējums, nespējas indeksa punktu skaits (HAQ), sāpju novērtējums un CRP (mg/dl).

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

	Rezultāts †	Placebo + MTX	Rituksimabs + MTX (2 x 1000 mg)
1. pētījums		N = 201	N = 298
	ARK20	36 (18 %)	152 (51 %)***
	ARK50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ARK70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Atbildes reakcija pēc EULAR klasifikācijas (Laba/vidēji laba)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Vidējās DAS izmaiņas	-0,34	-1,83***

† rezultāti 24. nedēļā.

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

Ar rituksimabu un metotreksāta kombināciju ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi lielāka slimības aktivitātes rādītāja (DAS28) samazināšanās nekā pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar metotreksātu (15. tabula). Līdzīgi, visos pētījumos laba vai vidēji laba atbildes reakcija pēc Eiropas Pretreimatisma līgas (EULAR) kritērijiem nozīmīgi vairāk tika sasniegta ar rituksimabu ārstētiem pacientiem, ko ārstēja ar rituksimabu + metotreksātu, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju ārstētiem pacientiem (15. tabula).

Rentgenogrāfiska atbildes reakcija

Locītavu struktūras bojājumi tika vērtēti rentgenogrāfiski un definēti kā modificētais kopējais Sharp novērtējuma punktu skaits (mKSV) un tā komponenti, erozijas novērtējuma punktu skaits un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaits.

1. pētījumā, kas veikts pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju uz vienu vai vairākiem TNF inhibitoriem vai to nepanesību, kuri saņēma rituksimabu kombinācijā ar metotreksātu, bija nozīmīgi mazāka rentgenogrāfiska progresēšana nekā pacientiem, kuri sākotnēji saņēma tikai metotreksātu 56 nedēļas. No pacientiem, kuri sākotnēji saņēma tikai metotreksātu, 81 % saņēma rituksimabu vai nu

kā glābjošu terapiju 16. – 24. nedēļā, vai pētījuma paplašinājumā pirms 56. nedēļas. Lielākajai daļai pacientu, kuri saņēma sākotnējo ārstēšanu ar rituksimabu/MTX, nebija arī eroziju progresēšanas 56 nedēļu laikā (16. tabula).

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

	Placebo+MTX	Rituksimabs+MTX 2 x 1000 mg
1. pētījums	(n = 184)	(n = 273)
Vidējās izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli		
Modificētais kopējais Sharp novērtējuma punktu skaits	2,30	1,01*
Eroziju novērtējuma punktu skaits	1,32	0,60*
Locītavas telpas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaits	0,98	0,41*
Pacientu bez rentgenogrāfiski konstatētām izmaiņām procentuālais īpatsvars	46 %	53 %, NN
Pacientu bez erozīvām izmaiņām procentuālais īpatsvars	52 %	60 %, NN

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

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

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

Fiziskās funkcijas un dzīves kvalitātes rezultāti

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

Tika pierādīta arī nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās – ievērojami uzlabojās gan fiziskās veselības novērtējuma (PHS - *physical health score*), gan garīgās veselības novērtējuma (MHS - *mental health score*) pēc SF-36 punktu skaits. Turklāt nozīmīgi lielāks pacientu procentuālais īpatsvars sasniedza šo novērtējuma punktu skaita MKNA. (17. tabula).

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

Rezultāts†	Placebo+MTX	Rituksimabs+MTX (2 x 1000 mg)
	n = 201	n = 298
HAQ-DI vidējās izmaiņas	0,1	-0,4***
HAQ-DI MKNA %	20 %	51 %
FACIT-T vidējās izmaiņas	-0,5	-9,1***

	n = 197 0,9	n = 294
SF-36 PHS vidējās izmaiņas		5,8***
SF-36 PHS MKNA %	13 %	48 %***
SF-36 MHS vidējās izmaiņas	1,3	4,7**
SF-36 MHS MKNA %	20 %	38 %*

† Rezultāti 24. nedēļā.

Nozīmīga atšķirība no placebo primārajā definētajā laikā: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$. MKNA HAQ-DI $\geq 0,22$, MKNA SF-36 PHS $> 5,42$, MKNA SF-36 MHS $> 6,33$.

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

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

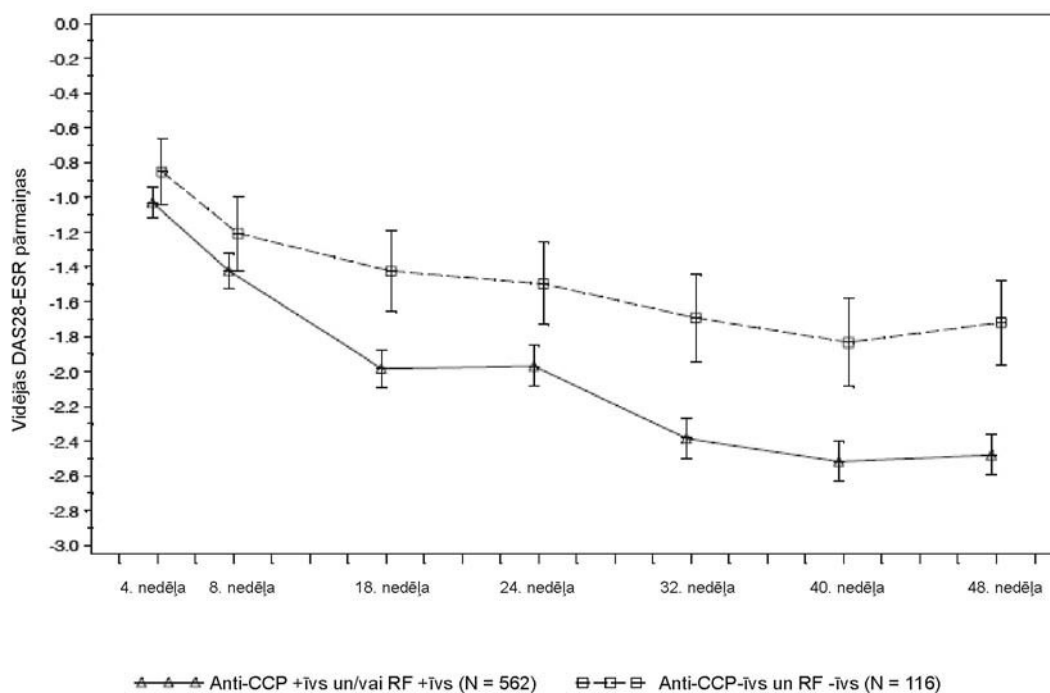
Efektivitāti raksturojošie rezultāti ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem tika analizēti, pamatojoties uz autoantivielu statusu pirms terapijas sākuma. 24. nedēļā pacientiem, kuri terapijas sākumā bija seropozitīvi attiecībā uz RF un/vai anti-CCP, salīdzinot ar seronegatīvajiem pacientiem, bija ievērojami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

18. tabula. Efektivitātes kopsavilkums atkarībā no autoantivielu statusa pirms terapijas sākuma

	24. nedēļa		4 nedēļa	
	Seropozitīvi (n = 514)	Seronegatīvi (n = 106)	Seropozitīvi (n = 506)	Seronegatīvi (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Atbildes reakcija pēc EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-ESR vidējās izmaiņas	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

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

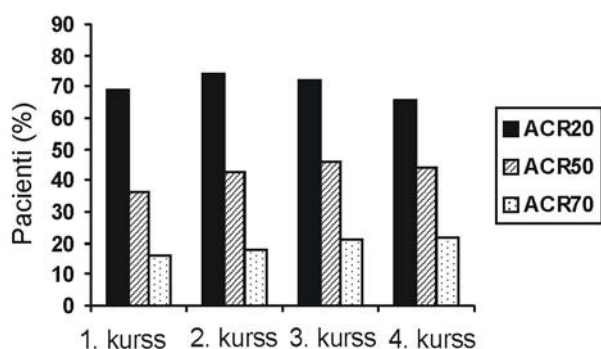
1. attēls. DAS28-ESR izmaiņas kopš terapijas sākuma atkarībā no autoantivielu statusa pirms terapijas sākuma



Ilgtermiņa efektivitāte, izmantojot daudzkārtējus ārstēšanas kursus

Vairākus kursus ilga ārstēšana ar rituksimabu kombinācijā ar metotreksātu izraisīja stabilu klīnisko RA pazīmju un simptomu samazināšanos, uz ko norāda atbildes reakcijas novērtējums pēc ACR, DAS28-ESR un EULAR, kas bija novērojama visās pētītajās pacientu populācijās (2. attēls). Tika novērota stabila fizisko funkciju uzlabošanās, uz ko norāda HAQ-DI novērtējuma punktu skaits un pacientu, kas saskaņā ar novērojumu rezultātiem ir sasnieguši MKNA (vērtējot pēc HAQ-DI punktu skaita) procentuālais īpatsvars.

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



Klīnisko laboratorisko izmeklējumu rezultāti

Klīniskajos pētījumos kopumā 392 no 3905 jeb 12,7 % pacientu ar reimatoīdo artrītu bija pozitīvs ADA tests pēc terapijas ar rituksimabu. Lielākai daļai pacientu ADA rašanās nebija saistīta ar klīniskā stāvokļa pasliktināšanos vai ar paaugstinātu reakcijas risku uz turpmākām infūzijām. ADA klātbūtne var būt saistīta ar reakcijas uz infūziju vai alerģiskas reakcijas pasliktināšanos pēc otrās infūzijas turpmākosursos.

Pediātriskā populācija

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

Klīniskā efektivitāte un drošums granulomatozes ar poliangiītu (GPA) un mikroskopiska poliangiīta (MPA) ārstēšanas klīniskā pieredze

Remisijas terapijas indukcija pieaugušajiem

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

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

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

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

19. tabula. To pieaugušo pacientu īpatsvars, kuri sasniegta pilnīgu remisiju pēc sešiem mēnešiem (plānotās ārstēšanas grupa*)

	Rituksimabs (n = 99)	Ciklofosfamīds (n = 98)	Ārstēšanas atšķirība (rituksimabs- ciklofosfamīds)
Rādītājs	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b TI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- TI = ticamības intervāls.

- * Sliktākā gadījuma aprēķins.

^a Līdzvērtīgums tika pierādīts, jo zemākā robeža (-3,2 %) bija augstāka nekā iepriekš noteiktā līdzvērtīguma robeža (-20 %).

^b 95,1 % ticamības intervāls ietver papildu 0,001 alfa, lai ņemtu vērā starposma efektivitātes analīzi.

20. tabula. Pilnīga remisija pēc 6 mēnešiem atkarībā no slimības stāvokļa

	Rituksimabs	Ciklofosfamīds	Atšķirība (TI 95 %)
Visi pacienti	n = 99	n = 98	
pirmreizēji diagnosticētie	n = 48	n = 48	
recidīvs	n = 51	n = 50	
Pilnīga remisija			
Visi pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Pirmreizēji diagnosticētie	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)

Recidīvs	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)
-----------------	---------------	---------------	---------------------------

Uz pacientiem, par kuriem nebija datu, tika attiecināts sliktākā gadījuma aprēķins.

Pilnīga remisija pēc 12 un 18 mēnešiem

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

Laboratoriskās analīzes

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

Balstterapija pieaugušajiem

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

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

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

Primārā mērķa rādītājs bija nopietna recidīva rādītājs 28. mēnesī.

Rezultāti

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

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

Pacientu procentuālā daļa ar pirmo nopietno recidīvu

Dzīvildze (mēneši)

3. attēls. Pirmā nopietnā recidīva kumulatīvā sastopamība laika gaitā

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

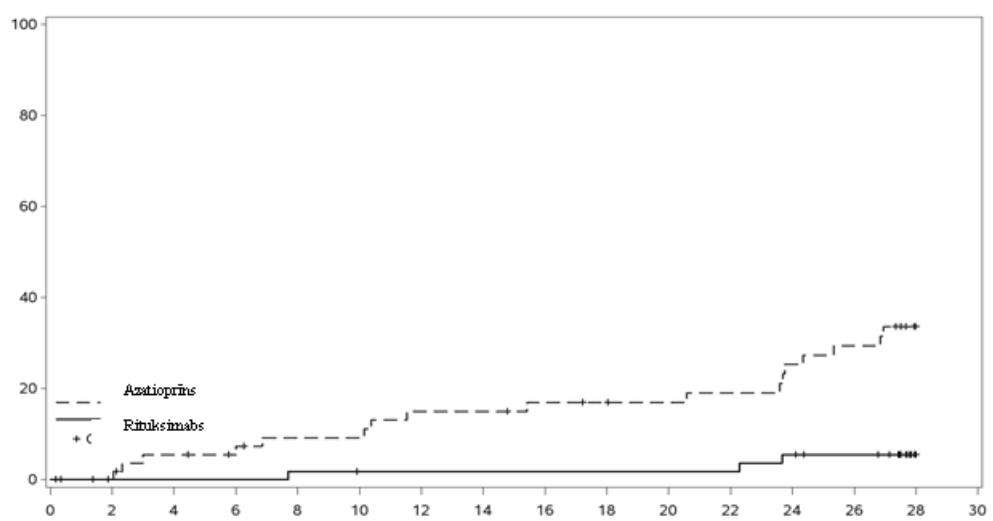
Piezīme: Ja 28. mēnesī pacientam nebija radies notikums, pacients tika cenzēts.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

Pediatriskā populācija

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



slimība (6 pacienti ar GPA un 1 pacients ar MPA).

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

Visi 25 pacienti saņēma visas četras vienu reizi nedēļā intravenozi ievadītās 6 mēnešu remisijas

inducēšanas fāzes infūzijas. Kopā 24 no 25 pacientiem pabeidza vismaz 18 mēnešus ilgo novērošanas fāzi.

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

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

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

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

Terapija novērošanas periodā

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

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

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

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

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

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

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

Pemphigus vulgaris ārstēšanas klīniskā pieredze

PV 1. pētījums (pētījums ML22196)

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

Pacienti tika stratificēti pēc slimības smaguma pakāpes pētījuma sākumā (vidēji smaga vai smaga) un attiecībā 1:1 randomizēti grupās rituksimaba un prednizona lietošanai mazā devā vai prednizona lietošanai parastā devā. Pacienti, kuri randomizēti rituksimaba grupā, pirmo rituksimaba 1000 mg intravenozo infūziju saņēma pētījuma 1. dienā kombinācijā ar perorāli lietotu prednizonu 0,5 mg/kg dienā, vidēji smagas slimības gadījumā, pakāpeniski samazinot devu 3 mēnešu laikā vai perorāli lietotu prednizonu 1 mg/kg dienā, smagas slimības gadījumā, pakāpeniski samazinot devu 6 mēnešu laikā, un otrā rituksimaba 1000 mg intravenozā infūzija tika veikta pētījuma 15. dienā. rituksimaba 500 mg balstdevas infūzijas tika veiktas pētījuma 12. un 18. mēnesī. Pacienti, kuri randomizēti prednizona parastās devas grupā, sākotnēji saņēma perorāli lietotu prednizonu 1 mg/kg dienā vidēji smagas slimības gadījumā, devu pakāpeniski samazinot 12 mēnešu laikā vai perorāli lietotu prednizonu 1,5 mg/kg dienā, smagas slimības gadījumā, devu pakāpeniski samazinot 18 mēnešu laikā. rituksimaba grupas pacienti slimības recidīva gadījumā varēja saņemt rituksimaba 1000 mg papildu infūziju kombinācijā ar prednizona lietošanas atsākšanu vai devas palielināšanu. Balstterapijas un recidīva devas infūzijas drīkstēja ievadīt ne ātrāk par 16 nedēļām pēc iepriekšējās infūzijas.

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

PV 1. pētījuma rezultāti

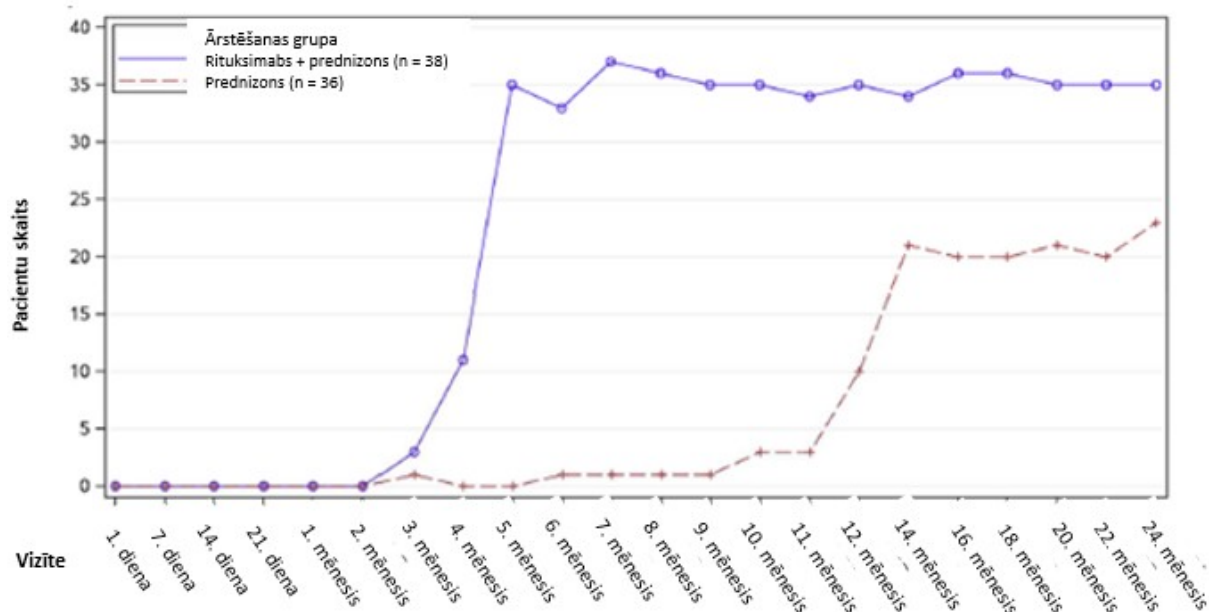
Pētījums pierādīja, ka rituksimaba un mazas devas prednizona kombinācijas grupā 24. mēnesī bija statistiski nozīmīgi labāks $CR_{off} \geq 2$ mēnešu rādītājs nekā parastās devas prednizona grupā (skatīt 22. tabulu).

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

	Rituksimabs + prednizons N=38	Prednizons N=36	p vērtība ^a	95 % TI ^b
Reaģējušo pacientu skaits (atbildes reakcijas rādītājs [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)
^a p vērtība iegūta Fišera eksakto vērtību testā ar p vidusintervāla korekciju				
^b 95 % ticamības intervāls ir korigēts Ņūkomba (<i>Newcombe</i>) intervāls.				

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

4. attēls. Pacientu skaits, kuri pārtrauca vai saņēma minimālu kortikosteroīdu ($\leq 10\text{mg/dienā}$) terapiju laika gaitā



Post hoc retrospektīva laboratoriskā analīze

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

PV 2. pētījums (pētījums WA29330)

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

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

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

PV 2. pētījuma rezultāti

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

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

	rituksimaba (N=62)	MMF (N=63)	Starpība (95 % TI)	p vērtība
Pacientu ar atbildes reakciju skaits (atbildes reakcijas rādītājs [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	<0,0001
Pirmreizēji diagnosticēti pacienti	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacienti ar hronisku slimību	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF – mikofenolāta mofetils; TI – ticamības intervāls. Pirmreizēji diagnosticēti pacienti = saslimšanas ilgums < 6 mēneši vai iepriekš nav saņemta terapija PV ārstēšanai. Pacienti ar hronisku slimību = saslimšanas ilgums ≥ 6 mēneši un iepriekš saņemta terapija PV ārstēšanai. p vērtības noteikšanai izmantots <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests.				

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

Glikokortikoīda iedarbība

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

Slimības paasinājumi

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

Laboratoriskie izmeklējumi

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nehodžkina limfoma pieaugušajiem

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 298 pacientiem ar NHL, kuri saņēma vienu vai vairākas rituksimaba infūzijas monoterapijā vai kombinācijā ar CHOP terapiju (lietotas 100-500 mg/m² rituksimaba devas), populācijai tipisks nespecifiska klīrensa (CL₁), specifiskā klīrensa (CL₂), ko, iespējams, ietekmē B šūnas vai audzēja slodze, un centrālās daļas izkliedes tilpuma (V₁) rādītāji bija attiecīgi 0,14 l/dienā, 0,59 l/dienā un 2,7 l. Noteiktā rituksimaba terminālā eliminācijas pusperioda mediāna bija 22 dienas (6,1-52 dienu robežās). Sākotnējais CD19 pozitīvu šūnu skaits un izmērāmais audzēja bojājuma lielums sekmēja zināmas rituksimaba CL₂ atšķirības datus 161 pacientam, kuri lietoja 375 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 4 nedēļas. Pacientiem ar lielāku CD19 pozitīvu šūnu skaitu vai audzēja bojājumiem bija lielāks CL₂. Tomēr saglabājās liela

individuālas atšķirības ietekme uz CL₂ pēc CD19 pozitīvu šūnu skaita un audzēja bojājuma lieluma korekcijas. V₁ atšķirību noteica ķermeņa virsmas laukums (KVL) un CHOP terapija. Šo V₁ (27,1 % un 19,0 %) atšķirību sekmēja KVL robežas (1,53-2,32 m²) un vienlaicīga CHOP terapija, respektīvi, tā bija relatīvi maza. Vecums, dzimums, rase un PVO funkcionālais stāvoklis neietekmēja rituksimaba farmakokinētiku. Šīs analīzes liecina, ka rituksimaba devas pielāgošana jebkādi pārbaudītajai kovariātei neietekmē rezultātu, nozīmīgi samazinot tā farmakokinētikas atšķirības.

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

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

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

DLBŠL/BL/BAL/BLL pediatriem pacientiem

Klīniskajā pētījumā par pediatriko DLBŠL/BL/BAL/BLL farmakokinētika (FK) tika pētīta apakškopā, ko veidoja 35 pacienti vecumā no 3 gadiem. Abās vecuma grupās (≥ 3 līdz < 12 gadiem un ≥ 12 līdz < 18 gadiem) FK bija līdzīga. Pēc divām rituksimaba intravenozām infūzijām 375 mg/m² katrā no abiem indukcijas terapijas cikliem (1. un 2. cikls), kam sekoja pa vienai rituksimaba intravenozai infūzijai 375 mg/m² katrā no konsolidācijas terapijas cikliem (3. un 4. cikls) augstākā maksimālā koncentrācija tika novērota pēc ceturtās infūzijas (2. cikla), kad ģeometriskā vidējā vērtība bija 347 µg/mL, kam turpmāk sekoja zemākas ģeometriskās vidējās maksimālās koncentrācijas (4. ciklā: 247 µg/mL). Šīs dozēšanas shēmas gadījumā saglabājās līmenis pirms nākamās devas lietošanas (ģeometriskās vidējās vērtības: 41,8 µg/mL (pirms 2. cikla devas; pēc 1 cikla), 67,7 µg/mL (pirms 3. cikla devas, pēc 2 cikliem) un 58,5 µg/mL (pirms 4. cikla devas, pēc 3 cikliem)). Puseliminācijas perioda mediāna pediatriem pacientiem vecumā no 3 gadiem bija 26 dienas.

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

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

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

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

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

Hroniska limfoleikoze

Pirmajā ciklā intravenozās infūzijas veidā tika ievadīti 375 mg/m² rituksimaba, devu palielinot līdz

500 mg/m² katrā nākamā ciklā, kopā 5 devas kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu pacientiem ar HLL. Vidējā C_{max} (N = 15) bija 408 µg/mL (97-764 µg/mL robežās) pēc piektās 500 mg/ m² infūzijas un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 32 dienas (14-62 dienu robežās).

Reimatoīdais artrīts

Pēc divām intravenozām 1000 mg rituksimaba infūzijām ar divu nedēļu starplaiku vidējais terminālais pusperiods bija 20,8 dienas (robežās no 8,58 līdz 35,9 dienām), vidējais sistēmiskais klīrenss bija 0,23 l dienā (robežās no 0,091 līdz 0,67 l dienā) un vidējais līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums bija 4,6 l (robežās no 1,7 līdz 7,51 l). To pašu datu farmakokinētiskā analīze deva līdzīgas sistēmiskā klīrensa un eliminācijas pusperioda vidējās vērtības – attiecīgi 0,26 l dienā un 20,4 dienas. Populācijas farmakokinētiskajā analīzē atklāja, ka KVL un dzimums bija nozīmīgākās kovariātas, lai izskaidrotu farmakokinētisko rādītāju atšķirības starp indivīdiem. Pēc pielāgošanas atbilstoši KVL vīriešiem bija lielāks izkļiedes tilpums un ātrāks klīrenss nekā sievietēm. No dzimuma atkarīgas farmakokinētikas atšķirības nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām un devas pielāgošana nav vajadzīga. Dati par farmakokinētiku pacientiem ar aknu vai nieru bojājumu nav pieejami.

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

Rituksimaba farmakokinētiku vērtēja pēc divām intravenozu ievadītām 500 mg un 1000 mg lielām devām pēc atkārtotas ārstēšanas otrā kursa laikā. Pēc pirmās 2 x 500 mg lielas devas infūzijas vidējā rituksimaba C_{max} serumā bija 170-175 µg/mL, bet 2 x 1000 mg lielas devas gadījumā tā bija no 317 līdz 370 µg/mL. Pēc otrās infūzijas C_{max} bija 207 µg/mL (ievadot 2 x 500 mg lielu devu) un robežās no 377 līdz 386 µg/mL (ievadot 2 x 1000 mg lielu devu). Pēc otrā kursa otrās infūzijas vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 19 dienas (ievadot 2 x 500 mg lielu devu) un robežās no 21 līdz 22 dienām (ievadot 2 x 1000 mg lielu devu). Abu ārstēšanas ciklu laikā rituksimaba FK rādītāji bija līdzīgi.

Farmakokinētiskie (FK) rādītāji populācijā ar neatbilstošu atbildes reakciju uz TNF pēc tādas pašas devu shēmas (2 x 1000 mg intravenozu ar 2 nedēļu starplaiku) bija līdzīgi vidējai maksimālai koncentrācijai serumā 369 µg/mL un vidējam terminālam eliminācijas pusperiodam – 19,2 dienas.

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

Pieaugušo populācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datiem 97 pacientiem ar granulomatozi, ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu, kuri saņēma 375 mg/m² rituksimaba vienu reizi nedēļā (kopā četras devas), aprēķinātais mediānais terminālais eliminācijas pusperiods bija 23 dienas (9-49 dienu robežās). Maksimālā koncentrācija pirmo 180 dienu laikā (C_{max}), minimālā koncentrācija 180. dienā (C₁₈₀) un kumulatīvais laukums zem līknes 180 dienu laikā (AUC₁₈₀) bija attiecīgi (mediāna [diapazons]) 372,6 (252,3-533,5) µg/mL, 2,1 (0-29,3) µg/mL un 10 302 (3653-21 874) µg/mL*dienas. Rituksimaba FK rādītāji pieaugušiem pacientiem ar GPA vai MPA šķiet līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 25 bērniem (6-17 g.v.) ar GPA un MPA, kuri saņēma 375 mg/m² rituksimaba reizi nedēļā (kopā četras devas), aprēķinātā terminālā eliminācijas pusperioda mediāna bija 22 dienas (1 – 42 dienu robežās). Rituksimaba vidējais klīrenss un izkļiedes tilpums bija attiecīgi 0,221 l/dienā (0,0996 - 0,381 l/dienā robežās) un 2,27 l (1,43 - 3,17 l robežās). Maksimālā koncentrācija pirmo 180 dienu laikā (C_{max}), minimālā koncentrācija 180. dienā (C₁₈₀) un kumulatīvais laukums zem līknes 180 dienu laikā (AUC₁₈₀) bija attiecīgi (mediāna [diapazons]) 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) µg/mL un 9787 (4838-20 446) µg/mL*dienas. Rituksimaba FK rādītāji pediatriskiem pacientiem ar GPA vai MPA bija līdzīgi kā pieaugušajiem ar GPA vai MPA, ņemot vērā KVL ietekmi uz klīrensu un izkļiedes tilpumu.

Pemphigus vulgaris

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

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

Rādītājs	Infūzijas cikls	
	1. cikls – 1000 mg 1. dienā un 15. dienā N=67	2. cikls – 1000 mg 168. dienā un 182. dienā N=67
Terminālais eliminācijas pusperiods (dienas) Mediāna (Diapazons)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Klīrenss (l/dienā) Vidējais (Diapazons)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Centrālais izkļiedes tilpums (l) Vidējais (Diapazons)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

sistēmas orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Trinātrija citrāta dihidrāts (E331)
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav novērota nesaderība starp rituksimabu un polivinilhlorīda vai polietilēna maisiem, vai infūzijas sistēmām.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Blitzima var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C laika periodu līdz 10 dienām, nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja Blitzima nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī.

Atšķaidītās zāles

0.9% nātrija hlorīda šķīdumā sagatavotais rituksimaba infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 60 dienas, glabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C, un pēc tam 24 stundas istabas temperatūrā (≤ 30 °C) vai 10 dienas ≤ 30 °C temperatūrā..

5% glikozes šķīdumā sagatavotais rituksimaba infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C, un pēc tam 12 stundas istabas temperatūrā (ne augstākā par 30 °C).

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāievada nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un parasti glabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C-8 °C temperatūrā, ja vien zāļu atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos, aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakonā ir 100 mg rituksimaba 10 mililitros. Iepakojumā ir 2 flakoni.

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakonā ir 500 mg rituksimaba 50 mililitros. Iepakojumā ir 1 flakons vai 2 (2 x 1) flakoni (vairāku iepakojumu).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Blitzima ir iepakots sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējas lietošanas flakonos.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/17/1205/002

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/17/1205/001

EU/1/17/1205/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022 m. balandžio 25 d

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

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

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Neonkoloģisko slimību ārstēšana

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

informāciju par zālēm;
pacienta brīdinājuma karti.

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

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

Pirms izplatīšanas pacienta brīdinājuma karte ir jāapstiprina Latvijas Zāļu valsts aģentūrā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
rituximab

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

1 flakons satur 100 mg rituksimaba.
1 mL satur 10 mg rituksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, trinātrijs citrāta dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
100 mg / 10 mL
2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C vienu laika periodu līdz 10 dienām nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1205/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
rituximab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

(10 mg/mL)
100 mg / 10 mL

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
rituximab

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

1 flakons satur 500 mg rituksimaba.
1 mL satur 10 mg rituksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, trinātrija citrāta dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

500 mg / 50 mL

1 flakons

2 (2 x 1) flakoni (vairāku iepakojumu)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C vienu laika periodu līdz 10 dienām, nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
rituximab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

(10 mg/mL)
500 mg / 50 mL

6. CITA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTES TEKSTS NEONKOLOĢISKU INDIKĀCIJU GADĪJUMĀ

Blitzima (rituximab) brīdinājuma karte pacientiem ar neonkoloģiskām slimībām

Kādēļ man šī karte ir izsniegta?

Šīs zāles Jums var palielināt infekcijas rašanās iespēju. Šajā kartē sniegta šāda informācija:

- kas Jums jāzina pirms Blitzima lietošanas;
- kādas ir infekcijas pazīmes;
- kā rīkoties, ja Jūs domājat, ka Jums rodas infekcija.

Uz tās aiz mugurējās virsmas ir norādīts arī Jūsu vārds, uzvārds un Jūsu ārsta vārds, uzvārds un tālruna numurs.

Kas man ar šo karti ir jādara?

- Vienmēr nēsājiet šo karti sev līdzi, piemēram, makā vai rokassomiņā.
- Parādiet šo karti visiem ārstiem, medmāsām vai zobārstiem, ko apmeklējat – ne tikai speciālistam, kurš Jums paraksta Blitzima.

Nēsājiet šo karti sev līdzi 2 gadus pēc pēdējās Blitzima devas ievadīšanas. Tas nepieciešams, jo blakusparādības var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Kad es nedrīkstu lietot Blitzima?

Nelietojiet Blitzima, ja Jums ir aktīva infekcija vai nopietni imūnās sistēmas darbības traucējumi.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat vai iepriekš esat saņēmis zāles, kas var ietekmēt imūnās sistēmas darbību, tai skaitā ķīmijterapiju.

Kādas ir infekcijas pazīmes?

Raugieties, vai Jums nav radušās šādas iespējamās infekcijas pazīmes:

- pastāvīgs drudzis vai klepus;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- sāpes tad, ja nav savainojuma;
- vispārēja slikta pašsajūta vai vājums.

Kas vēl man ir jāzina?

Retos gadījumos Blitzima var izraisīt nopietnu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju jeb PML. Šī infekcija var būt letāla.

- PML pazīmes ir:
 - apjukums, atmiņas zudums vai domāšanas traucējumi;
 - līdzsvara zudums vai gaitas, vai runas izmaiņas;
 - samazināts spēks vai vājums vienā ķermeņa pusē;
 - neskaidra redze vai redzes zudums.

Ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Jums ir viņiem jāpastāsta arī par Blitzima lietošanu.

Kur es varu iegūt vairāk informācijas?

Sīkāku informāciju skatīt Blitzima lietošanas instrukcijā.

Terapijas sākuma datums un kontaktinformācija

Pēdējās infūzijas datums: _____

Pirmās infūzijas datums: _____

Pacienta vārds, uzvārds: _____

Ārsta vārds, uzvārds: _____

Ārsta kontaktinformācija: _____

Pārliecinieties, ka veselības aprūpes speciālista apmeklējuma laikā Jums līdzi ir visu lietoto zāļu saraksts.

Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu, ja Jums ir radušies kādi jautājumi par šajā kartē sniegto informāciju.

Ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Jums ir viņiem jāpastāsta arī par Blitzima lietošanu.	
--	--

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Blitzima 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Blitzima 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Rituximab

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Blitzima un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Blitzima

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

Kādam nolūkam Blitzima lieto

Blitzima var lietot vairāku stāvokļu ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem. Ārsts var parakstīt Blitzima, lai ārstētu:

a) nehodžkina limfomu

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

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

Pieaugušiem pacientiem, kuriem šī terapija ir efektīva, Blitzima var turpināt lietot 2 gadus pēc sākotnējās terapijas pabeigšanas;

Bērniem un pusaudžiem Blitzima lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju.

b) hronisku limfoleikozi

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

c) granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

Blitzima lieto, lai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma ārstētu granulomatozi ar poliangiītu (agrāk dēvēta par Vegenera granulomatozi) vai mikroskopisku poliangiītu, lietojot to kopā ar kortikosteroīdiem. Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts ir divi asinsvadu iekaisuma veidi, kas skar galvenokārt plaušas un nieres, taču var bojāt arī citus orgānus. Šo traucējumu izraisīšanā piedalās B limfocīti.

d) Pemphigus vulgaris

Blitzima lieto, lai ārstētu pacientus ar vidēji smagu vai smagu vienkāršo pemfigu (*pemphigus vulgaris*).

Pemphigus vulgaris ir autoimūna saslimšana, kas izraisa sāpīgus pūšļus uz ādas, kā arī mutes dobuma, deguna, rīkles un dzimumorgānu klāaudiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Blitzima lietošanas

Nelietojiet Blitzima šādos gadījumos:

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

Konsultējieties ar ārstu arī ja domājat, ka tuvākā nākotnē būs jāveic kāda vakcinācija, tai skaitā vakcinācija dodoties uz citām valstīm. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar Blitzima vai mēnesi pēc Blitzima lietošanas. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums jāsaņem kādas vakcīnas pirms Jūs lietojat Blitzima.

Ja Jums ir granulomatoze ar poliangiītu, mikroskopisks poliangiīts vai *pemphigus vulgaris*, pastāstiet ārstam arī

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

Bērni un pusaudži

Nehodžkina limfoma

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

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

Granulomatoze ar poliangiītu vai mikroskopisks poliangiīts

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

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

Citas zāles un Blitzima

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

Īpaši pastāstiet ārstam:

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

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, Blitzima terapijas laikā Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīva kontracepcijas metode. Jums tas jāturpina darīt arī 12 mēnešus pēc pēdējās Blitzima ievadīšanas reizes. Blitzima ļoti nelielā daudzumā nonāk mātes pienā. Ilgtermiņa sekas ar krūti barotiem zīdaiņiem nav zināmas, tādēļ piesardzības nolūkā, Blitzima terapijas laikā, kā arī 6 mēnešus pēc ārstēšanas nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Blitzima satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 7 mg polisorbāta 80 (E433) 10 ml flakonā un 35 mg polisorbāta 80 (E433) 50 ml flakonā, kas atbilst 0,7 mg/ml (10 ml flakonā) vai 3,5 mg/ml (50 ml flakonā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

Blitzima satur nātriju

Šīs zāles satur 52,6 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 10 mL flakonā un 263,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 50 mL flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 2,6 % (10 mL flakona gadījumā) un 13,2 % (50 mL flakona gadījumā) ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušam cilvēkam.

3. Kā lietot Blitzima

Kā lietot Blitzima

Blitzima Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, kuriem ir pieredze šādu zāļu izmantošanā. Šo zāļu ievadīšanas laikā viņi Jūs rūpīgi uzraudzīs. Tas nepieciešams gadījumā, ja Jums radīsies kādas blakusparādības.

Blitzima Jums vienmēr ievadīs "pilienu" veidā (ar intravenozu infūziju).

Zāles, kas tiek lietotas pirms katras Blitzima ievadīšanas reizes

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

Cik daudz un cik bieži Jūs saņemsiet zāles

a) Ja Jums tiek ārstēta nehodžkina limfoma

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

b) Ja Jums tiek ārstēta hroniska limfoleikoze

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

c) Ja Jums ārstē granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

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

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

d) Ja Jums ārstē *pemphigus vulgaris*

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Reakcijas uz infūziju

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

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

Infekcijas

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

- drudzis, klepus, rīkles iekaisums, dedzinošas sāpes urinējot vai Jūs jūtat vājumu, vai Jums ir slikta vispārējā pašsajūta;
- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums – šīs blakusparādības var izraisīt ļoti reta, nopietna galvas smadzeņu infekcija, kas bijusi letāla (Progresējoša Multifokālā Leikoencefalopātija jeb PML);
- drudzis, galvassāpes un stīvs kakls, traucēta koordinācija (ataksija), personības izmaiņas, halucinācijas, izmainīta apziņa, krampji vai koma – to var izraisīt nopietna galvas smadzeņu infekcija (enterovīrusu meningoencefalīts), kas var būt letāla.

Blitzima lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties vieglāk.

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

Ja Jums tiek ārstēts granulomatoze ar poliangiītu, mikroskopisks poliangiīts vai *pemphigus vulgaris*, Jūs atradīsiet šo informāciju arī pacienta brīdinājuma kartē, ko Jums ir iedevis ārsts. Ir svarīgi saglabāt šo brīdinājuma karti un parādīt to savam dzīvesbiedram vai aprūpētājam.

Ādas Reakcijas

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

Citas blakusparādības ir šādas.

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

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

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

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

- asins infekcija (sepsē), pneimonija, herpes, saaukstēšanās, bronhu iekaisums, sēnīšu infekcijas, nezināmas izcelsmes infekcijas, deguna blakusdobumu iekaisums, vīrushepatīta B infekcija;
- mazs sarkano asins šūnu (anēmija), mazs visu asins šūnu skaits asinīs;
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- augsts cukura līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās, sejas un ķermeņa pietūkums, paaugstināts „laktātdehidrogenāzes (LDH)” enzīma līmenis asinīs, zems kalcija līmenis asinīs;
- neparastas sajūtas ādā, piemēram, nejutīgums, tirpšana un durstoša sajūta, dedzinoša sajūta, „skudriņu” sajūta, samazināta pieskāriena sajūta;
- nemiera sajūta, grūtības iemigt;
- sejas un citu ādas zonu izteikts apsārtums asinsvadu paplašināšanās dēļ;
- reibonis, trauksme;
- pastiprināta asaru veidošanās, asaru izdales traucējumi, acs iekaisums (konjunktivīts);
- zvanīšanas sajūta ausīs, ausu sāpes;
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirdslēkme un neregulāra vai paātrināta sirdsdarbība;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens (zems asinsspiediens, īpaši pēc piecelšanās stāvus);
- muskuļu saspīlējums elpceļos, kas izraisa sēkšanu (bronhu spazmas), iekaisums, kairinājums plaušās, rīklē vai deguna blakusdobumos, elpas trūkums, iesnas;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīkles un mutes kairinājums vai čūlas, rīšanas traucējumi,

- aizcietējums, gremošanas traucējumi;
- ēšanas traucējumi: apēstā ēdiena daudzuma samazināšanās ar sekojošu ķermeņa masas samazināšanos;
- nātrene, pastiprināta svīšana, svīšana naktī;
- muskuļu bojājumi, piemēram, patoloģiska muskuļu tonusa paaugstināšanās, locītavu vai muskuļu sāpes, muguras sāpes un sāpes sprandā;
- audzēja sāpes;
- vispārējs diskomforts vai slikta pašsajūta vai nogurums, trīce, gripas pazīmes;
- vairāku orgānu mazspēja.

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

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

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

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

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas nenotiek uzreiz;
- samazināts trombocītu skaits uzreiz pēc infūzijas – tas var būt atgriezeniski, bet retos gadījumos var būt letāli;
- dzirdes zudums, citu maņu zudums;
- galvas smadzeņu un meningeālā infekcija/iekaisums (enterovīrusu meningoencefalīts)

Bērni un pusaudži ar nehodžkina limfomu

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

b) Ja Jums vai Jūsu bērnam ārstē granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

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

- infekcijas, piemēram, plaušu infekcijas, urīnceļu infekcijas (sāpes urinējot), saaukstēšanās un herpes infekcijas;
- alerģiskas reakcijas, kas parasti varētu rasties infūzijas laikā, taču iespējamās arī 24 stundu laikā pēc infūzijas;
- caureja;

- klepus vai elpas trūkums;
- asiņošana no deguna;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sāpes locītavās vai muguras sāpes;
- muskuļu raustīšanās vai trīce;
- reibonis;
- trīce (bieži plaukstu trīce);
- grūtības iemigt (bezmiegs);
- plaukstu vai potīšu pietūkums.

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

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

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

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

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- nopietna vīrusinfekcija;
- galvas smadzeņu un meningeālā infekcija/iekaisums (enterovīrusu meningoencefalīts)

Bērni un pusaudži ar granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

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

c) Ja Jums ārstē *pemphigus vulgaris*

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

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

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

- infekcijas, piemēram, saaukstēšanās, herpesvīrusa infekcijas, acs infekcija, piena sēnīte mutes dobumā un urīnceļu infekcijas (sāpes urinēšanas laikā);
- garastāvokļa traucējumi, piemēram, uzbudināmība un depresija;

- ādas simptomi, piemēram, nieze, nātrene un labdabīgi mezgli;
- noguruma sajūta vai reibonis;
- drudzis;
- locītavu vai muguras sāpes;
- sāpes vēderā;
- muskuļu sāpes;
- lielāks sirdsdarbības ātrums nekā parasti.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- nopietna vīrusinfekcija;
galvas smadzeņu un meningeālā infekcija/iekaisums (enterovīrusu meningoencefalīts).
-

Blitzima var izraisīt arī ārsta veikto laboratorijas analīžu rezultātu izmaiņas.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Blitzima

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz:”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30 °C, vienu laika periodu līdz 10 dienām nepārsniedzot sākotnējā derīguma termiņa. Šajā gadījumā nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Blitzima satur

- Blitzima aktīvā viela ir rituksimabs.
10 mL flakons satur 100 mg rituksimaba (10 mg/mL).
50 mL flakons satur 500 mg rituksimaba (10 mg/mL).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, trinātrijs citrāta dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Blitzima satur nātriju”).

Blitzima ārējais izskats un iepakojums

Blitzima ir dzidrs, caurspīdīgs šķīdums, kas pieejams koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai veidā.

10 mL flakons – iepakojumā pa 2 flakoniem.

50 mL flakons – iepakojumā pa 1 flakonam vai 2 (2 x 1) flakoni (vairāku iepakojumu).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

Ražotājs

Nuvisan GmbH

Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld

89231 Neu-Ulm, Bavaria

Vācija

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles, 06410, Biot,

Francija

KYMOS S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès

08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,

Spānija

Midas Pharma GmbH

Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,

Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim

Vācija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: + 45 86 14 00 00

Malta

Mint Health Ltd.

Tel: +356 2093 9800

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40