

IPIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rituzena 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg rituksimaba (*rituximab*).

Katrs koncentrāta ml satur 10 mg rituksimaba (*rituximab*).

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rituzena indicēts pieaugušajiem šādu indikāciju gadījumā.

Nehodžkina limfoma (NHL)

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

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

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

Hroniska limfocitāze (HLL)

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

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

Rituzena kombinācijā ar glikokortikoidiem ir indicēta remisijas indukcijai pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangiītu (Vegenera) (GPA) un pacientiem ar mikroskopisku poliangiītu (MPA).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Ja nehodžkina limfomas terapijā Rituzena nelieto kombinācijā ar glikokortikoidus saturošu ķīmijterapiju, jāapsver premedikācija ar glikokortikoidiem.

Pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu (*Wegeners*) vai mikroskopisko poliangiītu pirms pirmās Rituzena infūzijas ieteicams intravenozi 1-3 dienas ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienas devā (pēdējo metilprednizolona devu var ievadīt vienā dienā ar pirmo Rituzena infūziju). Pēc tam Rituzena terapijas laikā un pēc tās iekšķīgi jālieto prednizons 1 mg/kg dienā (nedrīkst pārsniegt 80 mg dienā un jāsamazina, cik ātri vien iespējams, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību).

Devas

Nehodžkina limfoma

Folikulāra nehodžkina limfoma

Kombinēta terapija

Rituzena ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas terapijai pacientiem ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ciklā līdz 8 ciklus.

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

Monoterapija

- Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

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

Atkārtotai ārstēšanai ar Rituzena monoterapijas veidā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem ir novērota atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar Rituzena 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

Rituzena 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 glikokortikoidu komponentes intravenozas infūzijas. Rituzena drošums un efektivitāte kombinācijā ar citām ķīmijterapijas shēmām difūzas lielo B šūnu nehodžkina limfomas gadījumā nav pierādīta.

Devas pielāgošana terapijas laikā

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

Hroniska limfoleikoze

Lai samazinātu audzēja līzes 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 Rituzena infūzijas ieteicams intravenozi ievadīt 100 mg prednizona vai prednizolona, lai samazinātu akūtu infūzijas reakciju un/vai citokīnu atbrīvošanās sindroma rādītāju un smaguma pakāpi.

Iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību Rituzena ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma pirmā ārstēšanas cikla 0. dienā, pēc tam lietojot 500 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma katra nākamā cikla 1. dienā kopā sešus ciklus. Ķīmijterapija jālieto pēc Rituzena infūzijas.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar Rituzena, katrā infūzijas reizē jāiedod pacienta brīdinājuma karte.

Ieteicamā Rituzena deva granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta remisijas terapijas indukcijai ir 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, kas ievadīta intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā 4 nedēļas (kopā četras infūzijas).

Pēc Rituzena terapijas atbilstoši nepieciešamībai pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu ieteicama *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) profilakse.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Rituzena drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

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

Rūpīgi jāpārbauda, vai pacientiem nesākas citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas smagu reakciju izpausmes, īpaši smaga aizdusa, bronhu spazmas vai hipoksija, infūzija jāpārtrauc nekavējoties. Pacientiem ar nehodžkina limfomu jāpārbauda, vai nav radies audzēja sabrukšanas sindroms, tai skaitā jāveic atbilstoši laboratoriski izmeklējumi un plaušu infiltrācijas vērtēšanai jāveic krūšu kurvja 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.

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

Visas indikācijas

Nākamās Rituzena 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.

4.3. Kontrindikācijas

Kontrindikācijas nehodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā

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

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar izteikti novājinātu imūno sistēmu.

Kontrindikācijas reimatoīdā artrīta, granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta gadījumā

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

Aktīva, smaga infekcija (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 (informācija par citām sirds – asinsvadu slimībām skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, lietoto zāļu reģistrētais nosaukums un sērijas numurs skaidri jāreģistrē (jeb jānorāda) pacienta lietā.

Progresējoša multi fokāla leikoencefalopātija (PML)

Visiem pacientiem, kuriem reimatoīdo artrītu, granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu 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 PML risku.

Ļoti retos gadījumos pēc rituksimaba lietošanas ir ziņots par letālu PML. 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.

Nehodžkina limfoma un hroniska limfocitāze

Ar infūziju saistītas reakcijas

Rituksimabas ir saistīts ar reakcijām pēc infūzijas, kuras, iespējams, izraisa citokīnu un/vai citu ķīmisko mediatoru atbrīvošanās. Citokīnu atbrīvošanās sindroms klīniski var būt reatsķirams 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, trīsam, hipotensijai, nātrenei, angio neirotiskajai tūskai 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 angio neirotiskā tūska. 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 izraisa 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 tikai 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 pretināšanas līdzekli, antihistamīna līdzekli un, ja nepieciešams, pievadot skābekli, intravenozi ievadot fizioloģisko šķīdumu vai bronhodilatatoru, kā arī glikokortikoidus. Nopietnās reakcijas lūdzu

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.

Sirds funkcijas traucējumi

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

Hematoloģiskā toksicitāte

Lai gan rituksimabam, ordinējot monoterapijā, nepiemīt mielosupresīva darbība, apsverot tādu pacientu ārstēšanu, kuriem neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$, jāievēro piesardzība, jo klīniskā pieredze šādu pacientu ārstēšanā ir ierobežota. Rituksimabs bez toksiskas ietekmes uz kaulu smadzenēm 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 pilnā asins aina, tai skaitā neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits.

Infekcijas

Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rituksimabu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām, smagām infekcijām (piem., tuberkulozi, sepsi un oportūnistiskām infekcijām, skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot rituksimaba lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, kas var vēl vairāk predisponēt pacientus nopietnu infekciju attīstībai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēmuši rituksimabu, ziņots par vīrushepatīta B reaktivāciju, tai skaitā zibensveida hepatītu ar letālu iznākumu. Vairums šo personu saņēma arī citotoksisku ķīmijterapiju. Ierobežota informācija no viena pētījuma pacientiem ar recidivējošu/refraktāru HLL, iespējams liecina, ka ārstēšana ar rituksimabu var pasliktināt arī primāra vīrushepatīta B iznākumu. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar rituksimabu 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 rituksimabu. Pacientiem ar pozitīvu vīrushepatīta B seroloģisko rezultātu (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.

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

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnām drošums pēc rituksimaba terapijas pacientiem ar NHL un HLL nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām nav ieteicama. Ar rituksimabu ārstēti pacienti var saņemt inaktivētas vakcīnas. Tomēr, lietojot inaktivētas vakcīnas, atbildes reakcija var būt mazāka. Nerandomizētā pētījumā pacientiem ar atkārtotu zemas pakāpes NHL, kas saņēma rituksimaba monoterapiju, salīdzinot ar veseliem neārstētiem kontroles grupas cilvēkiem, bija mazāka atbildes reakcija pret vakcinēšanu ar stingumkrampju antigēnu (16 %, salīdzinot ar 81 %) un *Keyhole Limpet* hemocianīna (KLH) neoantigēnu (4 %, salīdzinot ar 76 %, vērtējot antivielu 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.

Ādas reakcijas

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

Reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

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. Pirms katras rituksimaba ievadīšanas reizes jāveic premedikācija ar pretsāpju/pretdrudža zālēm kombinācijā ar antihistamīna līdzekļiem. Reimatoīdā artrīta gadījumā pirms katras rituksimaba infūzijas reizes jāveic arī premedikācija ar intravenozi ievadāmiem glikokortikoidiem, lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju rašanās biežumu un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu ziņots par smagām ISR ar letālu iznākumu. Reimatoīdā artrīta gadījumā vairumos 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). Nākamā kursa laikā ISR sastopamība samazinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reakcijas, par kurām ziņots, parasti bija atgriezeniskas, samazinot rituksimaba infūzijas ātrumu vai to pārtraucot un lietojot pretdrudža, antihistamīna līdzekļus un dažkārt skābekli, fizioloģiskā šķīdumu vai bronhodilatatorus un glikokortikoidus intravenozi, ja nepieciešams. Rūpīgi jānovēro pacienti ar esošiem sirds stāvokļiem un tie, kuriem anamnēzē bijušas nevēlamas kardiovaskulāras 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 (adrenālīnam), 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, kas 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 granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu klīniskajos pētījumos bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

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

Infekcijas

Pamatojoties uz rituksimaba darbības mehānismu un faktu, ka B šūnām ir svarīga loma normālas imūnās atbildes reakcijas nodrošināšanā, pacientiem pēc rituksimaba terapijas var būt paaugstināts infekcijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rituksimabu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu, smagu infekciju (piemēram, tuberkuloze, sepse un oportūnistiskas infekcijas; skatīt 4.3. apakšpunktu) vai pacientiem ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem (piemēram, ja CD4 vai CD8 līmenis ir ļoti zems).

Ārstam jāievēro piesardzība, lemjot par rituksimaba lietošanu pacientiem ar atkārtotām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai pamatslimībām, piemēram, hipogammaglobulinēmiju, kas turpmāk var predisponēt pacientus nopietnām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms rituksimaba lietošanas sākuma ieteicams noteikt imūnglobulīna līmeni.

Pacientus, kas ziņo par infekcijas pazīmēm un simptomiem pēc rituksimaba terapijas, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Pirms turpmākā rituksimaba ārstēšanas kursa pacientus atkārtoti jāizmeklē, vai nav jebkāds iespējams infekcijas risks.

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

Vīrushepatīta B infekcija

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu, kas lietoja rituksimabu, ziņots par vīrushepatīta B reaktivēšanās gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar rituksimabu uzsākšanas jāveic vīrushepatīta B (VHB) skrīnings. Tajā jāiekļauj vismaz HbsAg un HbcAb statusa noteikšana. Papildus, vadoties pēc vietējām vadlīnijām, var noteikt citus atbilstošus marķierus. Pacientus ar aktīvu vīrushepatītu B nedrīkst ārstēt ar rituksimabu. 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.

Vēlmi 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).

Ādas reakcijas

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

Imunizācija

Pirms terapijas ar rituksimabu ārstiem jāpārskata pacienta vakcinācijas statusu un jāievēro pastāvošās imunizācijas vadlīnijas. Vakcinēšanu 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, kas 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, ūsēnām, masaliņām, vējbakām un stingumkrampju anatoksīnu 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 sākotnējā ārstēšana tiek lietota pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar rituksimabu, lai gan stingri jānodrošina, lai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes, ja pēc rituksimaba terapijas tiek lietoti bioloģiskie līdzekļi un/vai SMPRZ.

Ļaundabīgas slimības

Imūnmodulējošas zāles var paaugstināt ļaundabīgu slimību rašanās risku. Pamatojoties uz ierobežotu pieredzi par rituksimaba lietošanu pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu), pašlaik pieejamie dati ne par kādu ļaundabīgo slimību riska paaugstināšanos neliecina, tomēr izslēgt iespējamu norobežotu audzēju attīstības risku nav iespējams.

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 netika 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 vai cilvēka antihimērisko antivielu (CPPA/CPHA) 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 klīniskos 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 kuriem mātēm grūtniecības laikā iedarbojies rituksimabs. Līdzīga ietekme novērota pētījumos ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ grūtnieces nedrīkst lietot rituksimabu, ja iespējams, ir jāizvairās no grūtniecības ieguvums neatsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rituksimabs izdalās mātes pienā. Tomēr, ņemot vērā, ka cilvēkiem mātes IgG izdalās mātes pienā, un tika atklāts, ka rituksimabs izdalās pētiķu mātsu pienā, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar rituksimabu un 12 mēnešus pēc rituksimaba terapijas.

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 blakusparādības liecina, ka rituksimabs neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums (nehodžkina limfoma un hroniska limfoleikoze)

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 novērotā nevēlamā blakusparādība (NBP) bija ISI, kas radās vairumam pacientu pirmās infūzijas laikā. Ar infūziju saistītu simptomu rašanās samazināšanās ievērojami samazinās nākamās infūzijas laikā un pēc astotās rituksimaba devas ir mazāka par 1 %.

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

Biežāk ziņotās vai novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija:

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

- blakusparādības sirds un asinsvadu sistēmā, skatīt 4.4. apakšpunktu.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

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

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

1. 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

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi ⁸
Infekcijas un infestācijas	bakteriālas infekcijas, vīrusu infekcijas, +bronhīts	sepsis, +pneimija, +febrila infekcija, +herpes zoster, +elpceļu infekcija, sēnīšu infekcijas, nezināmas etioloģijas infekcijas, +akūts bronhīts, +sinusīts, vīrushepatīts B1		nopietna vīrusa infekcija, PML, <i>Pneumocystis jirovecii</i>		
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 ³	vēlīna neitropēnija ³
Imūnās sistēmas traucējumi	ar infūziju saistīta reakcija, angio-neirotiskā reakcija	paaugstināta jutība		anafilakse	audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁴ , seruma slimība	ar infūziju saistīta akūta, atgriezeniska trombocitopēnija ⁴
Vieglie un vidēji smagi traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas samazināšanās, perifēriska tūska, sejas tūska, ZBLH līmeņa paaugstināšanās, hipokalcēmija				
Psihiskie traucējumi			depresija, nervozitāte			

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi ⁸
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 ⁵
Acu bojājumi		asaru izdalīšanās traucējumi, konjunktivīts			smagas pakāpes redzes zudums ⁵	
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs, ausu sāpes				dzirdes zudums ⁵
Sirds funkcijas traucējumi		*miokarda infarkts ⁴ un ⁶ , aritmija, *priekškambaru mirgošana, tahikardija, *sirdsdarbības traucējumi	*kreisā kambara mazspēja, *supraventrikulāra tahikardija, *kambaru tahikardija, *stenokardija, *miokarda išēmija, bradikardija	smagi sirdsdarbības traucējumi ⁴ un ⁶	sirds mazspēja ⁴ un ⁶	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija			vaskulīts (galvenokārt ādā), leukocitoklastisks vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		bronhu spazmas ⁴ , respiratora slimība, sāpes krūtīs, aizdusa, klepus pastiprināšanās, iesnas	astma, obstruktīvs bronhīts, plaušu slimība, hipoksija	intersticiāla plaušu slimība ⁷	elpošanas mazspēja ⁴	infiltrāti plaušās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīšanas traucējumi, stagnācija, izsitējums, dispepsija, anoreksija, kairināta rīkle	vēdera palielināšanās		perforācija kuņģa un zarnu traktā ⁷	
Ādas un zemādas audu bojājumi	nieze, apsārtums, anapēcība	nātrene, svīšana, svīšana naktī, *ādas bojājums			smagas bullozas ādas reakcijas, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms) ⁷	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		paaugstināts tonuss, mialģija, artralģija, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes				
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					nieru mazspēja ⁴	

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi ⁸
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis, drebuļi, astēnija, galvassāpes	audzēja sāpes, pietvīkums, savārgums, saaukstēšanās sindroms, ⁺ nespēks, ⁺ drebuļi, ⁺ daudzu orgānu mazspēja ⁴	sāpes infūzijas vietā			
Izmeklējumi	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 gadījumiem.

2 – skatīt arī apakšpunktu Infekcija zemāk.

3 – skatīt arī apakšpunktu Hematoloģiskas blakusparādības zemāk.

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

5 – kraniālas neiropatijas izpausmes un simptomi. Radušies dažādā laikā, pat vairākus mēnešus pēc rituksimaba terapijas pabeigšanas.

6 – radušās galvenokārt pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bijušas sirds slimības un/vai kardiopātiska ķīmijterapija, un galvenokārt bija ar infūziju saistītas reakcijas.

7 – ietver letālus gadījumus.

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Par izpausmēm un simptomiem, kas liecina par ar infūziju saistītām reakcijām, ziņots vairāk nekā 50 % pacientu, kas piedalījās klīniskos pētījumos, un tie galvenokārt radās pirmās infūzijas laikā, parasti pirmajā stundā vai pirmajās divās stundās. Šie simptomi bija galvenokārt drudzis, drebuļi un trīsas. Citi simptomi bija pietvīkums, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, vemšana, slikta dūša, nātrene/izsitumi, nespēks, galvassāpes, rīkles kairinājums, rinīts, nieze, sāpes, tahikardija, hipertensija, hipotensija, aizdusa, diļģepesija, astēnija un audzēja sabrukšanas sindroms. Smagas, ar infūziju saistītas reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, hipotensija) radās līdz 12 % gadījumu. Dažos gadījumos ziņots arī par papildus reakcijām – miokarda infarktu, priekškambaru plandīšanos, plaušu tūska un akūtu atgriezenisku tromboцитopeniju. 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 tūska, 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.

Infekcijas

Rituksimaba 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, kas 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)) un vīrushepatīta C

vīruss. 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, kas 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

Klīniskos pētījumos, kuros rituksimaba terapija tika lietota 4 nedēļas, hematoloģiskas blakusparādības radās mazai daļai pacientu, un parasti tās bija vieglas un atgriezeniskas. Par smagu (3./4. pakāpes) neitropēniju ziņots 4,2 %, anēmiju – 1,1 %, bet trombocitopēniju – 1,7 % pacientu. 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 13 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā), pancitopēnijas (R-FC 3 %, salīdzinot ar FC 1 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā) sastopamību nekā grupās, kurās tika lietota tikai ķīmijterapija. Taca lielāka neitropēnijas sastopamība pacientiem, kas 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 %), kas tika ārstēti ar R-CHOP un kuriem visiem bija kardiovaskulārā riska faktori, radās trombemboliskas cerebrovaskulāras komplikācijas pirmā terapijas cikla laikā. Citu trombembolisku komplikāciju sastopamība terapijas grupās neatšķīrās. Savukārt trīs pacientiem (1,5 %) CHOP grupā radās cerebrovaskulāras komplikācijas, un visas tās radās 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. Zināmie gadījumi identificēja PRES/RPLS riska faktorus, tai skaitā pacienta pamatslimību, hipertensiju, imūnsupresīvu terapiju un/vai ķīmijterapiju.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

IgG līmenis

Klīniskā pētījumā, kurā tika vērtēta rituksimaba atbalsta terapija 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 hipo- un agrammaglobulinēmiju, 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 gļotādu 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 pacienti (≥ 65 gadiem):

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

Masīva slimība

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

Atkārtots terapijas kurss

Procentuāli pacientu 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 pacienti (≥ 65 gadi)

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

Drošuma profila kopsavilkums (reimatoīdais artrīts)

Vispārējais rituksimaba drošuma profils reimatoīdā artrīta gadījumā pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem klīniskos 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 tabulā

To biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$) un ļoti reti ($\leq 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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.

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

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas	augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	bronhīts, sinusīts, gastroenterīts, pēdu mikoze			PML, vīrushepatīta B reaktivācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		neitropēnija ¹		vēlīna neitropēnija ²	Seruma slimībai līdzīga reakcija

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	³ ar infūziju saistītas reakcijas (hipertensija, slikta dūša,		³ ar infūziju saistītas reakcijas (ģeneralizēta tūska, bronhu spazmas, sēkšana, balsenes tūska, angioneirotiska tūska, ģeneralizēta nieze, anafilakse, anafilaktoīda reakcija)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	izsitumi, pireksija, nieze, nātrene, rīkles kairinājums, karstuma viļņi, hipotensija, rinīts, drebuļi, tahikardija, nespēks, mutes un rīkles sāpes, perifēra tūska, eritēma)				
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperholesterinēmija			
Psihiskie traucējumi		depresija, nemiers			
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	parestēzija, migrēna, reibonis, išiass			
Sirds funkcijas traucējumi				stenozijs, priekškambaru mirdzēšana, sirds mazspēja, miokarda infarkts	priekškambaru plandīšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		dispepsija, caureja, gastroezofageāls atvilkis, čūlas mutē, sāpes vēdera augšdaļā			
Ādas un zemādas audu bojājumi		matu izkrišana			toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroms ⁵
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija / skeleta muskuļu sāpes, osteoartrīts, bursīts			
Izmeklējumi	pazemināts IgM līmenis ⁴	pazemināts IgG līmenis ⁴			

¹ Biezuma kategorija notiekta, pamatojoties uz laboratoriskajām vērtībām, kas apkopotas standarta laboratoriskās uzraudzības laikā minētajos pētījumos.

² Biežuma kategorija noteikta, izmantojot pēcreģistrācijas datus.

³ Reakcijas, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās. Skatīt arī ar infūziju saistītas reakcijas tālāk. ISR var būt arī saistītas ar infūzijas ierīces bojāgāšanu.

⁴ Ievērojot, ka šādas pārbaudes jāveic katrā laboratoriskās uzraudzības laikā.

⁵ Ieņemot naudu ar letālu iznākumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi ir saistīti ar līdzīgu NBP profilu kā tas, kas novērots pēc pirmās zāļu iedarbības. Pēc pirmās rituksimaba iedarbības visu NBP sastopamības rādītājs 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.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos visbiežākās NBP pēc rituksimaba saņemšanas bija ISR. 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). Pēcregistrācijas 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 sastopamību veidi un smagums atbilda vēsturiski novērotajam. Nopietnas ISR nenovēroja.

Infekcijas

Ar rituksimabu ārstētiem pacientiem kopējā infekciju sastopamība bija aptuveni 4 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 i.v. antibiotisko līdzekļu lietošana, sastopamība bija aptuveni 4 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc daudzkārtējiem rituksimaba kursiem nopietno infekciju sastopamības līmenis nozīmīgi nepalielinājās. Klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par dziļo elpceļu infekcijām (tai skaitā pneimoniju), tomēr rituksimaba un kontroles grupā to sastopamība bija līdzīga.

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 sistēmā sarkanvilkēde (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, galvas sāpes, 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 vēlīnu un persistējošu neitropēniju, pēcreģistrācijas laikā ziņots reti, dažos gadījumos tā bija saistīta ar letālām infekcijām.

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Laboratoriskās novirzes

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

Ar rituksimabu ārstētiem pediatriem 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 pediatriem pacientiem rada ilgstoša B šūnu deficīts, nav zināmas.

Drošuma profila kopsavilkums (granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopiskais poliangiīts)

Granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta klīniskajā pētījumā 99 pacientus ārstēja ar rituksimabu (375 mg/m², vienu reizi nedēļā četras nedēļas) un glikokortikoidiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

3. tabulā norādītās NBP ir visas nevēlamās blakusparādības, kas radās ar $\geq 5\%$ sastopamību rituksimaba grupā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 5\%$ pacientu, kuri saņēma rituksimabu, un bija biežāk nekā kontrolgrupā pivotālā klīniskā pētījumā pēc 6 mēnešiem

Orgānu sistēma	Rituksimabs (n=99)
Nevēlamā blakusparādība	
Infekcijas un infestācijas	
Urīnceļu infekcija	7%
Bronhīts	5%
<i>Herpes zoster</i>	5%
Nazofaringīts	5%
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Neitropēnija	7%
Imūnās sistēmas traucējumi	
Citokīnu atbrīvošanās sindroms	5%
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hiperkaliēmija	5%
Psihiskie traucējumi	
Bezmiegs	14%
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	10%
Trīce	10%
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hipertensija	12%
Pietvīkums	5%

Orgānu sistēma	Rituksimabs (n=99)
Nevēlamā blakusparādība	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Klepus	12%
Aizdusa	11%
Asiņošana no deguna	11%
Deguna aizlikums	6%
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Caureja	18%
Dispepsija	6%
Aizcietējums	5%
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Pinnes	7%
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Muskuļu spazmas	18%
Artralģija	15%
Muguras sāpes	10%
Muskuļu vājums	5%
Skeleta-muskuļu sāpes	5%
Sāpes ekstremitātēs	5%
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Perifēra tūska	16%
Izmeklējumi	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	6%

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

ISR GPA un MPA klīniskajā pētījumā bija definētas kā jebkāds nevēlams notikums 24 stundu laikā pēc infūzijas, ko pētnieki drošuma vērtēšanas populācijā uzskatīja par saistītu ar infūziju. Ar rituksimabu tika ārstēti 99 pacienti, un 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 atbrīvošanas sindroms, pietūkums, rīkles kairinājums un trīce. Rituksimabs tika ievadīts kombinācijā ar intravenoziem glikokortikoidiem, kas var samazināt šo traucējumu sastopamību un smaguma pakāpi.

Infekcijas

99 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem 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.

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ļaundabīgu jaunveidojumu sastopamība ar rituksimabu ārstētiem pacientiem GPA un MPA klīniskajā pētījumā bija 2,00 uz 100 pacientgadiem pētījuma kopējā slēgšanas datumā (kad pēdējais pacients bija pabeidzis novērošanas periodu). Ņemot vērā standartizēto sastopamības koeficientu,

ļaušanas jaunveidojumu sastopamība šķiet ir līdzīga tai, kas iepriekš ziņota pacientiem, kuriem bija ar ANCA saistīts vaskulīts.

Kardiovaskulāras nevēlamās blakusparādības

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 priekšskambaru 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

Pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu, kuri ārstēti ar rituksimabu, novērota hipogammaglobulinēmija (IgA, IgG vai IgM zem normas apakšējās robežas). Pēc 6 mēnešiem aktīvās kontroles, randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru līdzvērtīguma pētījumā 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. Pacientiem ar zemu IgA, IgG vai IgM līmeni kopējais infekciju vai smagu infekciju rādītājs nepaaugstinājās.

Neitropēnija

Granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta aktīvās kontroles, randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, rituksimaba līdzvērtīguma pētījumā 24 % pacientu rituksimaba grupā (viens kurss) un 23 % pacientu ciklofosfamīda grupā radās CTC 3. pakāpes vai smagāka neitropēnija. Neitropēnija nebija saistīta ar nopietno nopietnu 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.

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Zināšana 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 jebkāšām 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 nevēlamajām blakusparādībām. Divos gadījumos ziņots par nevēlamajām 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, ATK kods: L01XC02.

Rituzena 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 % visām B šūnu nehođžkina limfomām.

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 efektoru funkciju, lai mediētu B šūnu sabrukšanu. Šūnu sabrukšanas iespējamie mehānismi ietver komplementa noteiktu citotoksiskumu (CDC), ko izraisa C₃q saistīšana, un antivielu noteiktu šūnu toksiskumu (ADCC), ko nosaka viens vai vairāki receptori uz granulocītu, makrofāgu un dabisko galējā šūnu virsmas. Ir pierādīts, ka rituksimabs, saistoties pie B limfocītu CD20 antigēna, rada šūnu bojāeju apoptozes rezultātā.

Pēc pirmās rituksimaba devas ievadīšanas pabeigšanas perifērisko B šūnu skaits samazinājās zem normas. Pacientiem, kuriem tika ārstētas ļaundabīgas hematoloģiskas slimības, B šūnu skaits sāka atjaunoties 6 mēnešus pēc terapijas un kopumā atgriezās normas robežās 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, lai gan dažiem pacientiem šis laiks bija ilgāks (atlabšana perioda pēc indukcijas terapijas mediāna līdz pat 23 mēnešiem). Pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu 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 pieredze nehođžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā

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 analizē 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, kas 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 atradne neapstiprinājās pakāpeniskajā loģiskās regresijas analizē, 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 folikulārā 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, kas 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 folikulārā 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, kas 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; 78 % 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 ($p < 0,0001$ *Hī 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 uzlabošanu. Visu četru pētījumu galvenie rezultāti apkopoti 4. tabulā.

4. 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 neveiksmībai.

OS rādītāji – dzīvildzes rādītāji analīzes beigās.

Difūza lielo B šūnu neholārkāna limfoma

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

Efektivitātes galīgā analīzē ietvēra visus randomizētos pacientus (197 CHOP, 202 R-CHOP), un vidējais novērošanas ilgums bija 31 mēnesis. Abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz slimības sākotnējiem rādītājiem un slimības stāvokli. Galīgā analīze 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 periodu, kura ilgums vidēji bija 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 uzlabošanos gan augsta, gan zema riska pacientiem atbilstoši vecumam pielāgotajam Starptautiskajam Prognostiskajam indeksam.

Klīniski laboratoriskās atrades

Nevienam no 67 pacientiem, kuriem tika pārbaudītas cilvēka pretpelū antivielas (CPPA), tas netika konstatētas. No 356 pacientiem, kuriem tika pārbaudītas CPHA, 1,1 % (4 pacientiem) bija pozitīvs rezultāts.

Hroniska limfoleikoze

Divos atklātos, randomizētos pētījumos kopumā 817 iepriekš neārstētiem pacientiem 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, kas iepriekš bija ārstēti ar monoklonālām antivielām vai pacienti rezistenti (definēts kā nespēja sasniegt daļēju remisiju uz vismaz 6 mēnešiem) pret ārstēšanu ar fludarabīnu vai jebkuru nukleozīdu analogu, tika izslēgti no recidivējošas/refraktāras HLL pētījuma. Pavisam efektivitāte tika analizēta 810 pacientiem (403 R-FC, 407 FC) pirmās izvēles pētījumā (5a. un 5b. tabula) un 552 pacientiem (276 R-FC, 276 FC) recidivējošas/refraktāras slimības pētījumā (6. tabula).

Pirmās izvēles pētījumā pēc vidēji 48,1 mēnešiem ilgās novērošanas 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*) (5a. tabula). Analizējot pēc sākotnējā slimības riska (t.i., pēc Binē A–C stadijas), ieguvums PFS izteiksmē bija konsekventi vērojams gandrīz visās pacientu apakšgrupās (5b. tabula).

5a. tabula. Hroniskas limfoleikozes pirmās izvēles ārstēšana
Efektivitātes rezultātu pārskats rituksimabam kopā ar FC, salīdzinot ar FC monoterapiju – novērošanas ilguma mediāna 48,1 mēnesis

Efektivitātes rādītājs	Kaplāna-Meijera laika līdz gadījumam mediānas (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log rank p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0319	27 %
Dzīvildze bez 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 analizēti, 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.

**5b. tabula. Hroniskas limfoleikozes pirmās izvēles ārstēšana
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecība atkarībā no Binē stadijas
(ITT) – novērošanas ilguma 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 nērla 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 uzlabošanos, salīdzinot ar FC grupu.

**6. tabula. Recidivējošas/refraktāras hroniskas limfoleikozes ārstēšana – rituksimabs 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 samazināšan ās
	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	12,0 %	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 rituksimabu lieto kopā ar citām ķīmijterapijas shēmām (tai skaitā CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustīnu un kladribīnu), liecina par augstiem kopējās atbildes reakcijas rādītājiem un labvēlīgi ietekmi uz PFS rādītājiem, lai gan nedaudz lielāku toksicitāti (īpaši mielotoksicitāti). Šie pētījumi atbalsta rituksimaba lietošanu ar jebkuru ķīmijterapiju.

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

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus rituksimabam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar folikulāru limfomu un hronisku limfoleikozi. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Granulomatozes ar poliangiītu (Vegenera) un mikroskopiska poliangiīta ārstēšanas klīniskā pieredze

Kopumā 197 pacienti 15 gadu vecumā vai vecāki ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangiītu (75 %) un mikroskopisku poliangiītu (24 %) tika iekļauti un ārstēti aktīvu salīdzināmo zāļu, randomizētā, dubultmaskētā, 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) gan 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 (7. tabula).

Efektivitāti novēroja gan pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu slimību, gan pacientiem ar recidivējošu slimību (8. tabula).

7. tabula. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza 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, lai ņemtu vērā starposma efektivitātes analīzi.

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

	Rituksimabs (n = 99)	Ciklofosfamīds (n = 98)	Atšķirība (TI 95 %)
Visi pacienti	n = 99	n = 98	
Pirmreizēji diagnosticēti	n = 48	n = 48	
Recidīvs	n = 51	n = 50	
Pilnīga remisija			
Visi pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Pirmreizēji diagnosticēti	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.

Atkārtota ārstēšana ar rituksimabu

Pamatojoties uz pētnieka slēdzienu, 15 pacienti saņēma otru rituksimaba terapijas kursu slimības recidīva ārstēšanai 6-18 mēnešus pēc pirmā rituksimaba kursa. Minētā pētījuma nelielais datu apjoms neļauj izdarīt secinājumus par turpmāko rituksimaba kursu efektivitāti pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu.

Turpmāka imūnsupresīva terapija var būt īpaši piemērota pacientiem ar recidīva risku (t.i., pacientiem, kuriem iepriekš bijuši recidīvi un granulomatoze ar poliangiītu, vai pacientiem ar B limfocītu atjaunošanos un PR3-ANCA kontroles laikā). Sasniedzot remisiju ar rituksimabu, var apsvērt turpmāku imūnsupresīvu terapiju, lai novērstu recidīvu. Rituksimaba efektivitāte un drošums balstterapijas gadījumā nav pierādīts.

Laboratoriskās analīzes

Kopumā 23/99 (23 %) ar rituksimabu ārstēto pacientu pētījumā 18. mēnesī bija pozitīvas CPHA. Nevienam no 99 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem nebija pozitīvas CPHA skrīninga laikā. CPHA veidošanās klīniskā nozīme ar rituksimabu ārstētiem pacientiem nav skaidra.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nehodžkina limfoma

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 298 pacientiem ar NHL, kas saņēma vienu vai vairākas rituksimaba infūzijas monoterapijā vai kombinācijā ar CHOP terapiju (lietotas 100-500 mg/m² rituksimaba devas), populācijai tipisks nespecifisks klīrens (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, kas lietoja 375 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 4 nedēļas. Pacientiem ar lielāku CD19 pozitīvu šūnu skaitu vai audzēja bojājumiem bija lielāks CL₂. Tomēr saglabājās liela individuālas atšķirības ietekme uz CL₂ pēc CD19 pozitīvu šūnu skaita un audzēja bojājuma lieluma korekcijas. V₁ atšķirību noteica ķermeņa virsmas laukums (ĶVL) un CHOP terapija. Šo V₁ (27,1 % un 19,0 %) atšķirību sekmēja ĶVL robežas (1,53-2,32 m²) un vienlaicīga CHOP terapija, respektīvi, tā bija relatīvi maza. Vecums, dzimums, race un PVO funkcionālais stāvoklis neietekmēja rituksimaba farmakokinētiku. Šīs analīzes liecina, ka rituksimaba devas pielāgošana jebkāдай 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 (77,5-936,6 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 241 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.

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 i.v. ievadītām 500 mg un 1000 mg lielām devām pēc atkārtotas ārstēšanas otrā kursa laikā. Pēc pirmās 2 x 500 mg lielas devas infūzijas vidējā rituksimaba C_{max} serumā bija 170-175 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 i.v. ar 2 nedēļu starplaiku) bija līdzīgi vidējai maksimālai koncentrācijai serumā 369 µg/ml un vidējam terminālam eliminācijas pusperiodam – 19,2 dienas.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

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).

Rituksimaba vidējais klīrenss un izkļiedes tilpums bija attiecīgi 0,313 l/dienā (0,116-0,726 l/dienā robežās) un 4,50 l (2,25-7,39 l robežās). Rituksimaba FK rādītāji šiem pacientiem šķiet līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

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 mātīšu reproduktīvās sistēmas orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Trinātrijs citrāta dihidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidītās zāles

Sagatavotais rituksimaba infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C, un pēc tam 12 stundas stabas 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 preparāta atšķaidīšana ir veikta, ievērojot aseptikas noteikumus.

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

Catapultīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakons satur 100 mg rituksimaba 10 mililitros. Iepakojumā ir 2 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Aseptiskos apstākļos atvelciet nepieciešamo Rituzena daudzumu un infūzijas maisiņā, kurā ir sterils, pirogēnus nesaturošs 9 mg/ml (0,9 %) nātrijs hlorīda šķīdums injekcijām vai 5 % D-glikozes ūdens šķīdums, atšķaidiet līdz aprēķinātai rituksimaba koncentrācijai (1-4 mg/ml). Lai samaisītu šķīdumu, maisiņu lēnām apgāziet otrādi, lai izvairītos no putošanās. Jāuzmanās, lai nodrošinātu sagatavotā

šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli lietojamās zāles nesatur nogulsnes un vai nav mainījusies to krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1206/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rituzena 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 500 mg rituksimaba (*rituximab*).

Katrs koncentrāta ml satur 10 mg rituksimaba (*rituximab*).

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rituzena indicēts pieaugušajiem šādu indikāciju gadījumā.

Nehodžkina limfoma (NHL)

Rituzena indicēta iepriekš neārstētu pacientu, kuriem ir III-IV stadijas folikulāra limfoma, ārstēšanai kombinācijā ar ķīmijterapiju.

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

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

Hroniska limfoleikoze (HLL)

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

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

Rituzena kombinācijā ar glikokortikoidiem ir indicēta remisijas indukcijai pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangiītu (Vegenera) (GPA) un pacientiem ar mikroskopisku poliangiītu (MPA).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Ja nehodžkina limfomas terapijā Rituzena nelieto kombinācijā ar glikokortikoidus saturošu ķīmijterapiju, jāapsver premedikācija ar glikokortikoidiem.

Pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu (*Wegeners*) vai mikroskopisko poliangiītu pirms pirmās Rituzena infūzijas ieteicams intravenozi 1-3 dienas ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienas devā (pēdējo metilprednizolona devu var ievadīt vienā dienā ar pirmo Rituzena infūziju). Pēc tam Rituzena terapijas laikā un pēc tās iekšķīgi jālieto prednizons 1 mg/kg dienā (nedrīkst pārsniegt 80 mg dienā un jāsamazina, cik ātri vien iespējams, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību).

Devas

Nehodžkina limfoma

Folikulāra nehodžkina limfoma

Kombinēta terapija

Rituzena ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas terapijai pacientiem ar iepriekš neārstētu vai recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu ir 375 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ciklā līdz 8 ciklus.

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

Monoterapija

- Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

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

Atkārtotai ārstēšanai ar Rituzena monoterapijas veidā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem ir novērota atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar Rituzena 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

Rituzena 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 glikokortikoidu komponentes intravenozas infūzijas. Rituzena drošums un efektivitāte kombinācijā ar citām ķīmijterapijas shēmām difūzas lielo B šūnu nehodžkina limfomas gadījumā nav pierādīta.

Devas pielāgošana terapijas laikā

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

Hroniska limfoleikoze

Lai samazinātu audzēja līzes 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 Rituzena infūzijas ieteicams intravenozi ievadīt 100 mg prednizona vai prednizolona, lai samazinātu akūtu infūzijas reakciju un/vai citokīnu atbrīvošanās sindroma rādītāju un smaguma pakāpi.

Iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību Rituzena ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma pirmā ārstēšanas cikla 0. dienā, pēc tam lietojot 500 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma katra nākamā cikla 1. dienā kopā sešus ciklus. Ķīmijterapija jālieto pēc Rituzena infūzijas.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar Rituzena, katrā infūzijas reizē jāiedod pacienta brīdinājuma karte.

Ieteicamā Rituzena deva granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta remisijas terapijas indukcijai ir 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, kas ievadīta intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā 4 nedēļas (kopā četras infūzijas).

Pēc Rituzena terapijas atbilstoši nepieciešamībai pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu ieteicama *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) profilakse.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Rituzena drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

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

Rūpīgi jāpārbauda, vai pacientiem nesākas citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas smagu reakciju izpausmes, īpaši smaga aizdusa, bronhu spazmas vai hipoksija, infūzija jāpārtrauc nekavējoties. Pacientiem ar nehodžkina limfomu jāpārbauda, vai nav radies audzēja sabrukšanas sindroms, tai skaitā jāveic atbilstoši laboratoriski izmeklējumi un plaušu infiltrācijas vērtēšanai jāveic krūšu kurvja 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.

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

Visas indikācijas

Nākamās Rituzena 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.

4.3. Kontrindikācijas

Kontrindikācijas nehodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes gadījumā

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

Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar izteikti novājinātu imūno sistēmu.

Kontrindikācijas reimatoīdā artrīta, granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta gadījumā

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

Aktīva, smaga infekcija (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 (informācija par citām sirds – asinsvadu slimībām skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, lietoto zāļu reģistrētais nosaukums un sērijas numurs skaidri jāreģistrē (jeb jānorāda) pacienta lietā.

Progresējoša multi fokāla leikoencefalopātija (PML)

Visiem pacientiem, kuriem reimatoīdo artrītu, granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu 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 PML risku.

Ļoti retos gadījumos pēc rituksimaba lietošanas ir ziņots par letālu PML. 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.

Nehodžkina limfoma un hroniska limfocitāze

Ar infūziju saistītas reakcijas

Rituksimabas 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, trīsam, hipotensijai, nātrenei, angio neirotiskajai tūskai 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 angio neirotiskā tūska. 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 tikai 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 pavadā hipotensija un bronhu spazmas), skatīt 4.8. apakšpunktu. Šie simptomi parasti ir pārejoši, pārtraucot rituksimaba infūziju un ievadot pretināšanas līdzekli, antihistamīna līdzekli un, ja nepieciešams, pievadot skābekli, intravenozi ievadot fizioloģisko šķīdumu vai bronhodilatatoru, kā arī glikokortikoidus. Nopietnās reakcijas lūdzu

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 (adrenalinam), 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.

Sirds funkcijas traucējumi

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

Hematoloģiskā toksicitāte

Lai gan rituksimabam, ordinējot monoterapijā, nepiemīt mielosupresīva darbība, apsverot tādu pacientu ārstēšanu, kuriem neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$, jāievēro piesardzība, jo klīniskā pieredze šādu pacientu ārstēšanā ir ierobežota. Rituksimabs bez toksiskas ietekmes uz kaulu smadzenēm 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.

Infekcijas

Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rituksimabu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām, smagām infekcijām (piem., tuberkulozi, sepsi un oportūnistiskām infekcijām, skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot rituksimaba lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, kas var vēl vairāk predisponēt pacientus nopietnu infekciju attīstībai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēmuši rituksimabu, ziņots par vīrushepatīta B reaktivāciju, tai skaitā zibensveida hepatītu ar letālu iznākumu. Vairums šo personu saņēma arī citotoksisku ķīmijterapiju. Ierobežota informācija no viena pētījuma pacientiem ar recidivējošu/refraktāru HLL, iespējams liecina, ka ārstēšana ar rituksimabu var pasliktināt arī primāra vīrushepatīta B iznākumu. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar rituksimabu 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 rituksimabu. Pacientiem ar pozitīvu vīrushepatīta B seroloģisko rezultātu (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.

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

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnām drošums pēc rituksimaba terapijas pacientiem ar NHL un HLL nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām nav ieteicama. Ar rituksimabu ārstēti pacienti var saņemt inaktivētas vakcīnas. Tomēr, lietojot inaktivētas vakcīnas, atbildes reakcija var būt mazāka. Nerandomizētā pētījumā pacientiem ar atkārtotu zemas pakāpes NHL, kas saņēma rituksimaba monoterapiju, salīdzinot ar veseliem neārstētiem kontroles grupas cilvēkiem, bija mazāka atbildes reakcija pret vakcinēšanu ar stingumkrampju antigēnu (16 %, salīdzinot ar 81 %) un *Keyhole Limpet* hemocianīna (KLH) neoantigēnu (4 %, salīdzinot ar 76 %, vērtējot antivielu 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.

Ādas reakcijas

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

Reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

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. Pirms katras rituksimaba ievadīšanas reizes jāveic premedikācija ar pretsāpju/pretdrudža zālēm kombinācijā ar antihistamīna līdzekļiem. Reimatoīdā artrīta gadījumā pirms katras rituksimaba infūzijas reizes jāveic arī premedikācija ar intravenozi ievadāmiem glikokortikoidiem, lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju rašanās biežumu un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu ziņots par smagām ISR ar letālu iznākumu. Reimatoīdā artrīta gadījumā vairumos 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). Nākamā kursa laikā ISR sastopamība samazinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reakcijas, par kurām ziņots, parasti bija atgriezeniskas, samazinot rituksimaba infūzijas ātrumu vai to pārtraucot un lietojot pretdrudža, antihistamīna līdzekļus un dažkārt skābekli, fizioloģisko šķīdumu 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 (adrenālīnam), 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, kas 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 granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu klīniskajos pētījumos bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

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

Infekcijas

Pamatojoties uz rituksimaba darbības mehānismu un faktu, ka B šūnām ir svarīga loma normālas imūnās atbildes reakcijas nodrošināšanā, pacientiem pēc rituksimaba terapijas var būt paaugstināts infekcijas risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Rituksimaba terapijas laikā var rasties nopietnas infekcijas, tai skaitā letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rituksimabu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu, smagu infekciju (piemēram, tuberkuloze, sepse un oportūnistiskas infekcijas; skatīt 4.3. apakšpunktu) vai pacientiem ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem (piemēram, ja CD4 vai CD8 līmenis ir ļoti zems).

Ārstam jāievēro piesardzība, lemjot par rituksimaba lietošanu pacientiem ar atkārtotām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai pamatslimībām, piemēram, hipogammaglobulinēmiju, kas turpmāk var predisponēt pacientus nopietnām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms rituksimaba lietošanas sākuma ieteicams noteikt imūnglobulīna līmeni.

Pacientus, kas ziņo par infekcijas pazīmēm un simptomiem pēc rituksimaba terapijas, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Pirms turpmākā rituksimaba ārstēšanas kursa pacientus atkārtoti jāizmeklē, vai nav jebkāds iespējams infekcijas risks.

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

Vīrushepatīta B infekcija

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu, granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu, kas lietoja rituksimabu, ziņots par vīrushepatīta B reaktivēšanās gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar rituksimabu uzsākšanas jāveic vīrushepatīta B (VHB) skrīnings. Tajā jāiekļauj vismaz HbsAg un HbcAb statusa noteikšana. Papildus, vadoties pēc vietējām vadlīnijām, var noteikt citus atbilstošus marķierus. Pacientus ar aktīvu vīrushepatītu B nedrīkst ārstēt ar rituksimabu. 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.

Vēlmi 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).

Ādas reakcijas

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

Imunizācija

Pirms terapijas ar rituksimabu ārstiem jāpārskata pacienta vakcinācijas statusu un jāievēro pastāvošās imunizācijas vadlīnijas. Vakcinēšanu 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, kas 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, ūsēņām, masaliņām, vējbakām un stingumkrampju anatoksīnu 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 sākotnējā ārstēšana tiek lietota pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar rituksimabu, lai gan stingri jānodrošina, ka pacientiem nerodas infekcijas pazīmes, ja pēc rituksimaba terapijas tiek lietoti bioloģiskie līdzekļi un/vai SMPRZ.

Ļaundabīgas slimības

Imūnmodulējošas zāles var paaugstināt ļaundabīgu slimību rašanās risku. Pamatojoties uz ierobežotu pieredzi par rituksimaba lietošanu pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu), pašlaik pieejamie dati ne par kādu ļaundabīgo slimību riska paaugstināšanos neliecina, tomēr izslēgt iespējamu norobežotu audzēju attīstības risku nav iespējams.

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 netika 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 vai cilvēka antihimērisko antivielu (CPPA/CPHA) 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 klīniskos 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 kuriem mātēm grūtniecības laikā iedarbojies rituksimabs. Līdzīga ietekme novērota pētījumos ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ grūtnieces nedrīkst lietot rituksimabu, ja iespējams, ir jāizvairās no grūtniecības ieguvums neatsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rituksimabs izdalās mātes pienā. Tomēr, ņemot vērā, ka cilvēkiem mātes IgG izdalās mātes pienā, un tika atklāts, ka rituksimabs izdalās pētiķu mātsu pienā, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar rituksimabu un 12 mēnešus pēc rituksimaba terapijas.

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 blakusparādības liecina, ka rituksimabs neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums (nehodžkina limfoma un hroniska limfoleikoze)

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 novērotā nevēlamā blakusparādība (NBP) bija ISI, kas radās vairumam pacientu pirmās infūzijas laikā. Ar infūziju saistītu simptomu rašanās samazināšanās ievērojami samazinās nākamās infūzijas laikā un pēc astotās rituksimaba devas ir mazāka par 1 %.

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

Biežāk ziņotās vai novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija:

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

- blakusparādības sirds un asinsvadu sistēmā, skatīt 4.4. apakšpunktu.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

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

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

1. 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

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi ⁸
Infekcijas un infestācijas	bakteriālas infekcijas, vīrusu infekcijas, +bronhīts	sepsis, +pneimonijs, +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	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	neitropēnija, leikopēnija, +febrila neitropēnija, +trombocitopēnija	anēmija ¹ , +pancitopēnija, +granulocitopēnija	koagulācijas traucējumi, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, limfadenopātija		pārejoša IgM līmeņa paaugstināšanās serumā ³	vēlīna neitropēnija ³
Imūnās sistēmas traucējumi	ar infūziju saistīta reakcija, angio-neirotiskā reakcija	paaugstināta jutība		anafilakse	audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁴ , seruma slimība	ar infūziju saistīta akūta, atgriezeniska trombocitopēnija ⁴
Vieglie un vidēji smagi traucējumi		hiperglikēmija, ķermeņa masas samazināšanās, perifēriska tūska, sejas tūska, ZBLH līmeņa paaugstināšanās, hipokalcēmija				
Psihiskie traucējumi			depresija, nervozitāte			

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi ⁸
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 ⁵
Acu bojājumi		asaru izdalīšanās traucējumi, konjunktivīts			smagas pakāpes redzes zudums ⁵	
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs, ausu sāpes				dzirdes zudums ⁵
Sirds funkcijas traucējumi		*miokarda infarkts ⁴ un ⁶ , aritmija, *priekškambaru mirgošana, tahikardija, *sirdsdarbības traucējumi	*kreisā kambara mazspēja, *supraventrikulāra tahikardija, *kambaru tahikardija, *stenokardija, *miokarda išēmija, bradikardija	smagi sirdsdarbības traucējumi ⁴ un ⁶	sirds mazspēja ⁴ un ⁶	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija			vaskulīts (galvenokārt ādā), leukocitoklastisks vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		bronhu spazmas ⁴ , respiratora slimība, sāpes krūtīs, aizdusa, klepus pastiprināšanās, iesnas	astma, obliteratīvs bronhīts, plaušu slimība, hipoksija	intersticiāla plaušu slimība ⁷	elpošanas mazspēja ⁴	infiltrāti plaušās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīšanas traucējumi, stenozijs, izsitējums, dispepsija, anoreksija, kairināta rīkle	vēdera palielināšanās		perforācija kuņģa un zarnu traktā ⁷	
Ādas un zemādas audu bojājumi	nieze, apsārtums, anapēcija	nātrene, svīšana, svīšana naktī, *ādas bojājums			smagas bullozas ādas reakcijas, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms) ⁷	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		paaugstināts tonuss, mialģija, artralģija, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes				
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					nieru mazspēja ⁴	

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi ⁸
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis, drebuļi, astēnija, galvassāpes	audzēja sāpes, pietvīkums, savārgums, saaukstēšanās sindroms, ⁺ nespēks, ⁺ drebuļi, ⁺ daudzu orgānu mazspēja ⁴	sāpes infūzijas vietā			
Izmeklējumi	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 gadījumiem.

2 – skatīt arī apakšpunktu Infekcija zemāk.

3 – skatīt arī apakšpunktu Hematoloģiskas blakusparādības zemāk.

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

5 – kraniālas neiropatijas izpausmes un simptomi. Radušies dažādā laikā, pat vairākus mēnešus pēc rituksimaba terapijas pabeigšanas.

6 – radušās galvenokārt pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bijušas sirds slimības un/vai kardiotoxisks ķīmijterapija, un galvenokārt bija ar infūziju saistītas reakcijas.

7 – ietver letālus gadījumus.

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Par izpausmēm un simptomiem, kas liecina par ar infūziju saistītām reakcijām, ziņots vairāk nekā 50 % pacientu, kas piedalījās klīniskos pētījumos, un tie galvenokārt radās pirmās infūzijas laikā, parasti pirmajā stundā vai pirmajās divās stundās. Šie simptomi bija galvenokārt drudzis, drebuļi un trīsas. Citi simptomi bija pietvīkums, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, vemšana, slikta dūša, nātrene/izsitumi, nespēks, galvassāpes, rīkles kairinājums, rinīts, nieze, sāpes, tahikardija, hipertensija, hipotensija, aizdusa, dipepsija, astēnija un audzēja sabrukšanas sindroms. Smagas, ar infūziju saistītas reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, hipotensija) radās līdz 12 % gadījumu. Dažos gadījumos ziņots arī par papildus reakcijām – miokarda infarktu, priekškambaru plandīšanos, plaušu tūska un akūtu atgriezenisku tromboцитopeniju. 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 tūska, 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.

Infekcijas

Rituksimaba 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, kas 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 leukoencefalopātija (PML)) un vīrushepatīta C

vīruss. 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, kas 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

Klīniskos pētījumos, kuros rituksimaba terapija tika lietota 4 nedēļas, hematoloģiskas blakusparādības radās mazai daļai pacientu, un parasti tās bija vieglas un atgriezeniskas. Par smagu (3./4. pakāpes) neitropēniju ziņots 4,2 %, anēmiju – 1,1 %, bet trombocitopēniju – 1,7 % pacientu. 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 13 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā), pancitopēnijas (R-FC 3 %, salīdzinot ar FC 1 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā) sastopamību nekā grupās, kurās tika lietota tikai ķīmijterapija. Taca lielāka neitropēnijas sastopamība pacientiem, kas 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 %), kas tika ārstēti ar R-CHOP un kuriem visiem bija kardiovaskulārā riska faktori, radās trombemboliskas cerebrovaskulāras komplikācijas pirmā terapijas cikla laikā. Citu trombembolisku komplikāciju sastopamība terapijas grupās neatšķīrās. Savukārt trīs pacientiem (1,5 %) CHOP grupā radās cerebrovaskulāras komplikācijas, un visas tās radās 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. Zināmie gadījumi identificēja PRES/RPLS riska faktorus, tai skaitā pacienta pamatslimību, hipertensiju, imūnsupresīvu terapiju un/vai ķīmijterapiju.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

IgG līmenis

Klīniskā pētījumā, kurā tika vērtēta rituksimaba atbalsta terapija 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 hipo- un agrammaglobulinēmiju, 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 gļotādu 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 pacienti (≥ 65 gadiem):

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

Masīva slimība

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

Atkārtots terapijas kurss

Procentuāli pacientu 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 pacienti (≥ 65 gadi)

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

Drošuma profila kopsavilkums (reimatoīdais artrīts)

Vispārējais rituksimaba drošuma profils reimatoīdā artrīta gadījumā pamatojas uz datiem, kas iegūti pacientiem klīniskos 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 tabulā

To biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$) un ļoti reti ($\leq 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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.

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

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas	akūta elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	bronhīts, sinusīts, gastroenterīts, pēdu mikoze			PML, vīrushepatīta B reaktivācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		neitropēnija ¹		vēlīna neitropēnija ²	Seruma slimībai līdzīga reakcija

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	³ ar infūziju saistītas reakcijas (hipertensija, slikta dūša,		³ ar infūziju saistītas reakcijas (ģeneralizēta tūska, bronhu spazmas, sēkšana, balsenes tūska, angioneirotiska tūska, ģeneralizēta nieze, anafilakse, anafilaktoīda reakcija)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	izsitumi, pireksija, nieze, nātrene, rīkles kairinājums, karstuma viļņi, hipotensija, rinīts, drebuļi, tahikardija, nespēks, mutes un rīkles sāpes, perifēra tūska, eritēma)				
Vielmaiņas un uztures traucējumi		hiperholesterinēmija			
Psihiskie traucējumi		depresija, nemiers			
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	parestēzija, migrēna, reibonis, išiass			
Sirds funkcijas traucējumi				stenoziācija, priekškambaru fibrilācija, sirds mazspēja, miokarda infarkts	priekškambaru plandīšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		dispepsija, caureja, gastroezofageāls atvilkis, čūlas mutē, sāpes vēdera augšdaļā			
Ādas un zemādas audu bojājumi		matu izkrišana			toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroms ⁵
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija / skeleta muskuļu sāpes, osteoartrīts, bursīts			
Izmeklējumi	pazemināts IgM līmenis ⁴	pazemināts IgG līmenis ⁴			

¹ Biezuma kategorija notiekta, pamatojoties uz laboratoriskajām vērtībām, kas apkopotas standarta laboratoriskās uzraudzības laikā veiktajos pētījumos.

² Biežuma kategorija noteikta, izmantojot pēcreģistrācijas datus.

³ Reakcijas, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās. Skatīt arī ar infūziju saistītas reakcijas tālāk. ISR var būt arī saistītas ar infūziju, bet tās ir jānosaka atsevišķi.

⁴ Ievērojot, ka apkopotā standarta laboratoriskās uzraudzības laikā.

⁵ Ievērojot, ka šādas izmaiņas ir saistītas ar letālu iznākumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi

Daudzkārtēji ārstēšanas kursi ir saistīti ar līdzīgu NBP profilu kā tas, kas novērots pēc pirmās zāļu iedarbības. Pēc pirmās rituksimaba iedarbības visu NBP sastopamības rādītājs 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.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos visbiežākās NBP pēc rituksimaba saņemšanas bija ISR. 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 glikokortikosteroīdiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas 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 sastopamību veidi un smagums atbilda vēsturiski novērotajam. Nopietnas ISR nenovēroja.

Infekcijas

Ar rituksimabu ārstētiem pacientiem kopējā infekciju sastopamība bija aptuveni 34 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 i.v. antibiotisko līdzekļu lietošana, sastopamība bija aptuveni 4 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc daudzkārtējiem rituksimaba kursiem nopietno infekciju sastopamības gadījums nozīmīgi nepalielinājās. Klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par dziļo elpceļu infekcijām (tai skaitā pneimoniju), tomēr rituksimaba un kontroles grupā to sastopamība bija līdzīga.

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 sistēmiskā sarkanvilkēde (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, galvas sāpes, 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 vēlīnu un persistējošu neitropēniju, pēcreģistrācijas laikā ziņots reti, dažos gadījumos tā bija saistīta ar letālām infekcijām.

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Laboratoriskās novirzes

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

Ar rituksimabu ārstētiem pediatriem 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 pediatriem pacientiem rada ilgstošs B šūnu deficīts, nav zināmas.

Drošuma profila kopsavilkums (granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopiskais poliangiīts)

Granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta klīniskajā pētījumā 99 pacientus ārstēja ar rituksimabu (375 mg/m², vienu reizi nedēļā četras nedēļas) un glikokortikoidiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

3. tabulā norādītās NBP ir visas nevēlamās blakusparādības, kas radās ar $\geq 5\%$ sastopamību rituksimaba grupā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 5\%$ pacientu, kuri saņēma rituksimabu, un bija biežāk nekā kontrolgrupā pivotālā klīniskā pētījumā pēc 6 mēnešiem

Orgānu sistēma	Rituksimabs (n=99)
Nevēlamā blakusparādība	
Infekcijas un infestācijas	
Urīnceļu infekcija	7%
Bronhīts	5%
<i>Herpes zoster</i>	5%
Nazofaringīts	5%
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Neitropēnija	7%
Imūnās sistēmas traucējumi	
Citokīnu atbrīvošanās sindroms	5%
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hiperkaliēmija	5%
Psihiskie traucējumi	
Bezmiegs	14%
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	10%
Trīce	10%
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hipertensija	12%
Pietvīkums	5%

Orgānu sistēma	Rituksimabs (n=99)
Nevēlamā blakusparādība	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Klepus	12%
Aizdusa	11%
Asiņošana no deguna	11%
Deguna aizlikums	6%
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Caureja	18%
Dispepsija	6%
Aizcietējums	5%
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Pinnes	7%
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Muskuļu spazmas	18%
Artralģija	15%
Muguras sāpes	10%
Muskuļu vājums	5%
Skeleta-muskuļu sāpes	5%
Sāpes ekstremitātēs	5%
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Perifēra tūska	16%
Izmeklējumi	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	6%

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

ISR GPA un MPA klīniskajā pētījumā bija definētas kā jebkāds nevēlams notikums 24 stundu laikā pēc infūzijas, ko pētnieki drošuma vērtēšanas populācijā uzskatīja par saistītu ar infūziju. Ar rituksimabu tika ārstēti 99 pacienti, un 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 atbrīvošanas sindroms, pietūkums, rīkles kairinājums un trīce. Rituksimabs tika ievadīts kombinācijā ar intravenoziem glikokortikoidiem, kas var samazināt šo traucējumu sastopamību un smaguma pakāpi.

Infekcijas

99 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem 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.

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ļaundabīgu jaunveidojumu sastopamība ar rituksimabu ārstētiem pacientiem GPA un MPA klīniskajā pētījumā bija 2,00 uz 100 pacientgadiem pētījuma kopējā slēgšanas datumā (kad pēdējais pacients bija pabeidzis novērošanas periodu). Ņemot vērā standartizēto sastopamības koeficientu,

ļaušanas jaunveidojumu sastopamība šķiet ir līdzīga tai, kas iepriekš ziņota pacientiem, kuriem bija ar ANCA saistīts vaskulīts.

Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības

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 priekšskambaru 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

Pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu, kuri ārstēti ar rituksimabu, novērota hipogammaglobulinēmija (IgA, IgG vai IgM zem normas apakšējās robežas). Pēc 6 mēnešiem aktīvās kontroles, randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru līdzvērtīguma pētījumā 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. Pacientiem ar zemu IgA, IgG vai IgM līmeni kopējais infekciju vai smagu infekciju rādītājs nepaaugstinājās.

Neitropēnija

Granulomatozes ar poliangiītu un mikroskopiska poliangiīta aktīvās kontroles, randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, rituksimaba līdzvērtīguma pētījumā 24 % pacientu rituksimaba grupā (viens kurss) un 23 % pacientu ciklofosfamīda grupā radās CTC 3. pakāpes vai smagāka neitropēnija. Neitropēnija nebija saistīta ar 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.

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Zināšana 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 jebkāšām 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 nevēlamajām blakusparādībām. Divos gadījumos ziņots par nevēlamajām 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, ATK kods: L01XC02.

Rituzena 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 % visām B šūnu nehožkina limfomām.

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 efektoru funkciju, lai mediētu B šūnu sabrukšanu. Šūnu sabrukšanas iespējamie mehānismi ietver komplementa noteiktu citotoksiskumu (CDC), ko izraisa C_{3b} saistīšana, un antivielu noteiktu šūnu toksiskumu (ADCC), ko nosaka viens vai vairāki receptori uz granulocītu, makrofāgu un dabisko galējā šūnu virsmas. Ir pierādīts, ka rituksimabs, saistoties pie B limfocītu CD20 antigēna, rada šūnu bojāeju apoptozes rezultātā.

Pēc pirmās rituksimaba devas ievadīšanas pabeigšanas perifērisko B šūnu skaits samazinājās zem normas. Pacientiem, kuriem tika ārstētas ļaundabīgas hematoloģiskas slimības, B šūnu skaits sāka atjaunoties 6 mēnešus pēc terapijas un kopumā atgriezās normas robežās 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, lai gan dažiem pacientiem šis laiks bija ilgāks (atlabšana perioda pēc indukcijas terapijas mediāna līdz pat 23 mēnešiem). Pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu 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 pieredze nehožkina limfomas un hroniskas limfocitāzes gadījumā

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 analizē 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, kas 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 atradne neapstiprinājās pakāpeniskajā loģiskās regresijas analizē, 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 folikulārā 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, kas 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 folikulārā B-šūnu NHL saņēma rituksimabu 375 mg/m² nedēļā intravenozas infūzijas veidā, 4 devas. ORR bija 36 % (TI_{95 %} 21-51 %; CR 3 %; PR 33 %); TTP mediāna pacientiem, kas 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 % (TI_{95 %} 26-51 %; 10 % CR; 78 % 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 ($p < 0,0001$ *Hī 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 uzlabošanu. Visu četru pētījumu galvenie rezultāti apkopoti 4. tabulā.

4. 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 neveiksmībai.

OS rādītāji – dzīvildzes rādītāji analīzes beigās.

Difūza lielo B šūnu neholānka limfoma

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

Efektivitātes galīgā analīzē ietvēra visus randomizētos pacientus (197 CHOP, 202 R-CHOP), un vidējais novērošanas ilgums bija 31 mēnesis. Abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz slimības sākotnējiem rādītājiem un slimības stāvokli. Galīgā analīze 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 periodu, kura ilgums vidēji bija 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 uzlabošanos gan augsta, gan zema riska pacientiem atbilstoši vecumam pielāgotajam Starptautiskajam Prognostiskajam indeksam.

Klīniski laboratoriskās atrades

Nevienam no 67 pacientiem, kuriem tika pārbaudītas cilvēka pretpēļu antivielas (CPPA), tika konstatētas. No 356 pacientiem, kuriem tika pārbaudītas CPHA, 1,1 % (4 pacientiem) bija pozitīvs rezultāts.

Hroniska limfoleikoze

Divos atklātos, randomizētos pētījumos kopumā 817 iepriekš neārstētiem pacientiem 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, kas iepriekš bija ārstēti ar monoklonālām antivielām vai pacienti rezistenti (definēts kā nespēja sasniegt daļēju remisiju uz vismaz 6 mēnešiem) pret ārstēšanu ar fludarabīnu vai jebkuru nukleozīdu analogu, tika izslēgti no recidivējošas/refraktāras HLL pētījuma. Pavisam efektivitāte tika analizēta 810 pacientiem (403 R-FC, 407 FC) pirmās izvēles pētījumā (5a. un 5b. tabula) un 552 pacientiem (276 R-FC, 276 FC) recidivējošas/refraktāras slimības pētījumā (6. tabula).

Pirmās izvēles pētījumā pēc vidēji 48,1 mēnešiem ilgās novērošanas 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*) (5a. tabula). Analizējot pēc sākotnējā slimības riska (t.i., pēc Binē A–C stadijas), ieguvums PFS izteiksmē bija konsekventi vērojams gandrīz visās pacientu apakšgrupās (5b. tabula).

5a. tabula. Hroniskas limfoleikozes pirmās izvēles ārstēšana
Efektivitātes rezultātu pārskats rituksimabam kopā ar FC, salīdzinot ar FC monoterapiju – novērošanas ilguma mediāna 48,1 mēnesis

Efektivitātes rādītājs	Kaplāna-Meijera laika līdz gadījumam mediānas (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log rank p vērtība	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0319	27 %
Dzīvildze bez 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 analizēti, 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.

**5b. tabula. Hroniskas limfoleikozes pirmās izvēles ārstēšana
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecība atkarībā no Binē stadijas
(ITT) – novērošanas ilguma 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 nērla 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 uzlabošanos, salīdzinot ar FC grupu.

**6. tabula. Recidivējošas/refraktāras hroniskas limfoleikozes ārstēšana – rituksimabs 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 samazināšan ās
	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	12,0 %	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 rituksimabu 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 rituksimaba lietošanu ar jebkuru ķīmijterapiju.

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

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus rituksimabam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar folikulāru limfomu un hronisku limfoleikozi. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Granulomatozes ar poliangiītu (Vegenera) un mikroskopiska poliangiīta ārstēšanas klīniskā pieredze

Kopumā 197 pacienti 15 gadu vecumā vai vecāki ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangiītu (75 %) un mikroskopisku poliangiītu (24 %) tika iekļauti un ārstēti aktīvu salīdzināmo zāļu, randomizētā, dubultmaskētā, 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) gan 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 (7. tabula).

Efektivitāti novēroja gan pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu slimību, gan pacientiem ar recidivējošu slimību (8. tabula).

7. tabula. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza 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, lai ņemtu vērā starposma efektivitātes analīzi.

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

	Rituksimabs (n = 99)	Ciklofosfamīds (n = 98)	Atšķirība (TI 95 %)
Visi pacienti	n = 99	n = 98	
Pirmreizēji diagnosticēti	n = 48	n = 48	
Recidīvs	n = 51	n = 50	
Pilnīga remisija			
Visi pacienti	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Pirmreizēji diagnosticēti	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.

Atkārtota ārstēšana ar rituksimabu

Pamatojoties uz pētnieka slēdzienu, 15 pacienti saņēma otru rituksimaba terapijas kursu slimības recidīva ārstēšanai 6-18 mēnešus pēc pirmā rituksimaba kursa. Minētā pētījuma nelielais datu apjoms neļauj izdarīt secinājumus par turpmāko rituksimaba kursu efektivitāti pacientiem ar granulomatozi ar poliangiītu un mikroskopisku poliangiītu.

Turpmāka imūnsupresīva terapija var būt īpaši piemērota pacientiem ar recidīva risku (t.i., pacientiem, kuriem iepriekš bijuši recidīvi un granulomatoze ar poliangiītu, vai pacientiem ar B limfocītu atjaunošanos un PR3-ANCA kontroles laikā). Sasniedzot remisiju ar rituksimabu, var apsvērt turpmāku imūnsupresīvu terapiju, lai novērstu recidīvu. Rituksimaba efektivitāte un drošums balstterapijas gadījumā nav pierādīts.

Laboratoriskās analīzes

Kopumā 23/99 (23 %) ar rituksimabu ārstēto pacientu pētījumā 18. mēnesī bija pozitīvas CPHA. Nevienam no 99 ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem nebija pozitīvas CPHA skrīninga laikā. CPHA veidošanās klīniskā nozīme ar rituksimabu ārstētiem pacientiem nav skaidra.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nehodžkina limfoma

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 298 pacientiem ar NHL, kas saņēma vienu vai vairākas rituksimaba infūzijas monoterapijā vai kombinācijā ar CHOP terapiju (lietotas 100-500 mg/m² rituksimaba devas), populācijai tipisks nespecifisks klīrens (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 izmērējais audzēja bojājuma lielums sekmēja zināmas rituksimaba CL₂ atšķirības datus 161 pacientam, kas lietoja 375 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 4 nedēļas. Pacientiem ar lielāku CD19 pozitīvu šūnu skaitu vai audzēja bojājumu 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, race 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 24 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.

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 i.v. ievadītām 500 mg un 1000 mg lielām devām pēc atkārtotas ārstēšanas otrā kursa laikā. Pēc pirmās 2 x 500 mg lielas devas infūzijas vidējā rituksimaba C_{max} serumā bija 170-175 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 i.v. ar 2 nedēļu starplaiku) bija līdzīgi vidējai maksimālai koncentrācijai serumā 369 µg/ml un vidējam terminālam eliminācijas pusperiodam – 19,2 dienas.

Granulomatoze ar poliangiītu un mikroskopisks poliangiīts

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).

Rituksimaba vidējais klīrenss un izkļiedes tilpums bija attiecīgi 0,313 l/dienā (0,116-0,726 l/dienā robežās) un 4,50 l (2,25-7,39 l robežās). Rituksimaba FK rādītāji šiem pacientiem šķiet līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

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 limfoīdos 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 mātīšu reproduktīvās sistēmas orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.2. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Trinātrijs citrāta dihidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Atšķaidītās zāles

Sagatavotais rituksimaba infūziju šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C, un pēc tam 12 stundas stabas 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 preparāta atšķaidīšana ir veikta, ievērojot aseptikas noteikumus.

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

Catrēpīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakons satur 500 mg rituksimaba 50 mililitros. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Aseptiskos apstākļos atvelciet nepieciešamo Rituzena daudzumu un infūzijas maisiņā, kurā ir sterils, pirogēnus nesaturošs 9 mg/ml (0,9 %) nātrijs hlorīda šķīdums injekcijām vai 5 % D-glikozes ūdens šķīdums, atšķaidiet līdz aprēķinātai rituksimaba koncentrācijai (1-4 mg/ml). Lai samaisītu šķīdumu, maisiņu lēnām apgāziet otrādi, lai izvairītos no putošanās. Jāuzmanās, lai nodrošinātu sagatavotā

šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli lietojamās zāles nesatur nogulsnes un vai nav mainījusies to krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1206/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

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.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korejas republika

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Units 2100, 2110, 2101, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, Lielbritānija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamo drošuma ziņojums**

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Papildināts RPP jāiesniedz:

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

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Neonkoloģisko slimību ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Rituzena, saņem:
informāciju par zālēm;
informatīvu materiālu ārstam;
informatīvu materiālu pacientam;
pacienta brīdinājuma karti.

Informācijā ārstiem par Rituzena jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

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

Pacientiem paredzētajā informācijā par Rituzena jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

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

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

- vienmēr nēsāt līdzī 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.

Onkoloģisko slimību ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Rituzena, saņem:
informāciju par zālēm;
informatīvais materiāls ārstam.

Informācijā ārstiem par Rituzena jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- informācija, ka zāles jālieto tikai i.v., lai izvairītos no lietošanas veida kļūdām.

Pirms izplatīšanas informatīvais materiāls ārstam un informācija pacientam ir jāapstiprina Latvijas Zāļu valsts aģentūrā, un iekšējā iepakojuma sastāvā ir jāiekļauj pacienta brīdinājuma karte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rituzena 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: nātrija hlorīds, trinātrija citrāta dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

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.

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/1/17/1206/002

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

PG:
SN:
NN:

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rituzena 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**

Rituzena 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.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
500 mg / 50 ml
1 flakons

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. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1206/001

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

PG:
SN:
NN:

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Rituzena 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

<u>Rituzena brīdinājuma karte pacientiem ar neonkoloģiskām slimībām</u>	Kas vēl man ir jāzina?
Kāpēc man šī karte ir izsniegta? Šīs zāles Jums var palielināt infekcijas rašanās iespēju. Šajā kartē sniegta šāda informācija: • kas Jums jāzina pirms Rituzena 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.	Retos gadījumos Rituzena 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, varbūtības 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 Rituzena lietošanu.
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 Rituzena. Nēsājiet šo karti sev līdzi 2 gadus pēc pēdējās Rituzena devas ievadīšanas. Tas nepieciešams, jo blakusparādības var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas beigām.	Kā es varu iegūt vairāk informācijas? Sīkāku informāciju skatīt Rituzena lietošanas instrukcijā.
Kad es nedrīkstu lietot Rituzena? Nelietojiet Rituzena, ja Jums ir aktīva infekcija vai nopietni imūnās sistēmas darbības traucējumi. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat vai ierīcī šīs zāles saņēmis zāles, kas var ietekmēt imūnās sistēmas darbību, tai skaitā ķīmijterapiju.	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.
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;	

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• vispārēja slikta pašsajūta vai vājums. <p>Ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.</p> <p>Jums ir viņiem jāpastāsta arī par Rituzena lietošanu.</p> | |
|---|--|

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rituzena 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Rituximab

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Rituzena un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rituzena

Rituzena satur aktīvo vielu "rituksimabu". Tas ir olbaltumvielu veids, ko sauc par "monoklonālo antivielu". Tas ir izgatavots tā, lai piesaistītos pie viena veida baltajām asins šūnām, ko sauc par B limfocītiem. Piesaistoties pie šo šūnu virsmas, rituksimabs izraisa to bojāeju.

Kādam nolūkam Rituzena lieto

Rituzena var lietot vairāku stāvokļu ārstēšanai pieaugušajiem. Jūsu ārsts var parakstīt Rituzena, lai ārstētu:

a) nehodžkina limfomu

Tā ir limfātisko audu (imūns sistēmas daļa) slimība, kas skar B limfocītus.

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

b) hronisku limfocitisko

Hroniska limfocitiska (HLL) ir visbiežāk sastopamais leikozes veids pieaugušiem cilvēkiem. HLL ietekmē B limfocītus, kas rodas kaulu smadzenēs un attīstās limfmezglos. Pacienti ar HLL ir pārāk daudz patoloģisku limfocītu, kas galvenokārt uzkrājas kaulu smadzenēs un asinīs. Šo patoloģisko B limfocītu izplatīšanās ir Jūsu simptomu cēlonis. Rituzena kombinācijā ar ķīmijterapiju iznīcina šīs šūnas;

c) granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

Rituzena lieto remisijas indukcijai granulomatozes ar poliangiītu (agrāk saukts par Wegenera granulomatozi) vai mikroskopiska poliangiīta gadījumā, lietojot to kombinācijā 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.

2. Kas Jums jāzina pirms Rituzena lietošanas

Nelietojiet Rituzena 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 vai mikroskopisks poliangiīts.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- Jums kādreiz ir bijis vai pašlaik varētu būt hepatīts. Tas nepieciešams, jo dažos gadījumos, Rituzena 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 Rituzena. Iespējams, ka ārstam Rituzena lietošanas laikā būs Jūs īpaši jāuzrauga.

Ja Jums ir granulomatoze ar poliangiītu vai mikroskopisks poliangiīts, pastāstiet ārstam arī:

- ja Jūs domājat, ka Jums ir infekcija, pat viegla, ilgīgi kā saaukstēšanās. Šūnas, ko ietekmē Rituzena, palīdz cīnīties pret infekcijām, un Jums jāgaida, kamēr infekcija pāriet pirms Jūs lietojat Rituzena. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums kādreiz ir bijis daudz infekciju vai bijušas smagas infekcijas;
- ja Jūs domājat, ka tuvākā nākotnē būs nepieciešama kāda vakcinācija, tai skaitā vakcinācija dodoties uz citām valstīm. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Rituzena vai mēnesi pēc Rituzena lietošanas. Ārsts pārbaudīs, vai Jums jāsaņem kādas vakcīnas pirms Jūs lietojat Rituzena.

Bērni un pusaudži

Ja Jums vai Jūsu bērnam ir mazāk nekā 18 gadi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas nepieciešams, jo informācijas par Rituzena lietošanu bērniem un jauniem cilvēkiem ir maz.

Citas zāles un Rituzena

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

Īpaši pastāstiet ārstam:

- ja lietojat zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai. Jūs var lūgt nelietot šīs citas zāles 12 stundas pirms Rituzena lietošanas. Tas nepieciešams, jo dažiem cilvēkiem Rituzena 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 Rituzena.

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 medmāsai. Tas nepieciešams, jo Rituzena var šķērsot placentu un ietekmēt Jūsu bērnu.

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

Rituzena lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti arī 12 mēnešus pēc pēdējās Rituzena ievadīšanas reizes. Tas jāievēro, jo Rituzena var nonākt mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Rituzena

Kā lietot Rituzena

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

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

Zāles, kas tiek lietotas pirms katras Rituzena ievadīšanas reizes

Pirms Rituzena 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 Rituzena*
Rituzena Jums ievadīs vienu reizi nedēļā 4 nedēļas. Iespējami atkārtotas ārstēšanas kursi ar Rituzena.
- *Ja Jums ievada Rituzena un ķīmijterapiju*
Rituzena Jums ievadīs tajā pašā dienā, kad saņemsiet arī ķīmijterapiju. Parasti tā tiek ievadīta ik pēc 3 nedēļām, šādu ciklu atkārtojot līdz 8 reizēm.

b) Ja Jums tiek ārstēta hroniska limfoleikoze

Ja Jūs ārstē ar Rituzena kombinācijā ar ķīmijterapiju, Jūs saņemsiet Rituzena ik pēc 28 dienām, līdz būs saņemtas 6 devas. Ķīmijterapija jālieto pēc Rituzena infūzijas. Ārsts izlems, vai Jums nepieciešams saņemt citu ārstēšanu tajā pašā laikā.

c) Ja Jums ārstē granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet 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 divās stundās pēc pirmās infūzijas Jums var rasties drudzis, drebuļi un saššanas sajūta. Retāk dažiem pacientiem var būt sāpes infūzijas vietā, ādas čūlas, nieze, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, apgrūtināta elpošana, mēles vai rīkles pietūkums, deguna nieze vai iesnas, vemšana, pietvīkums, sirdsklauves, sirdslēkme vai mazs trombocītu skaits. Ja Jums ir sirds slimība vai stenokardija, šīs infūzijas reakcijas var pastiprināties. **Nekavējoties pastāstiet personai, kas Jums ievada infūziju**, ja Jums 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 Rituzenu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums 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 redze, zudums – šīs blakusparādības var izraisīt ļoti reta, nopietna galvas smadzeņu infekcija, kas bijusi letāla (progresējoša multifokālā leikoencefalopātija jeb PML).

Rituzena lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties vieglāk.

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

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 ir kāds no šiem simptomiem.**

Citas blakusparādības ir šādas.

a) Ja Jums tiek ārstēta nehodžkina limfoma vai hroniska limfoleikoze

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

- baktēriju vai vīrusu izraisītas infekcijas, bronhīts;
- mazs balto asins šūnu skaits, dažkārt ar drudzi, vai 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 kalcijs 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;
- sirds darbības traucējumi, piemēram, sirdslēkme un neregulāra vai paātrināta sirds darbība;
- 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;
- 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), pietūkušī vai palielināti limfmezgli;
- slikts garastāvoklis un intereses vai prieka zudums par parastajām darbībām, nervozitāte;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sirds darbības traucējumi, piemēram, samazināts sirds darbības 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, rokas 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 plaukstiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis;
- nieru mazspēja;
- zīdaiņa 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.

b) Ja Jums 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;
- aizlikts deguns;
- 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 uzslimojums.

Rituzena var izraisīt arī ārsta veikto laboratorijas analīžu rezultātu izmaiņas.

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 [pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rituzena

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "Derīgs līdz: "/>

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

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 Rituzena satur

- Rituzena aktīvā viela ir rituksimabs. Flakons satur 100 mg rituksimaba. Katrs koncentrāta ml satur 10 mg rituksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, trinātrijs citrāta dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens

injekcijām.

Rituzena ārējais izskats un iepakojums

Rituzena ir dzidrs, caurspīdīgs šķīdums, kas pieejams koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai veidā stikla flakonā. Iepakojumā pa 2 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

un

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel.: +420 237 129 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

BIANE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran

Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstātniecība Latvijā

Tel: +371 67613859

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

PortugalPharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 2922

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.

Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 1223 424444

Šī lietošanas instrukcija nedējo reizi pārskatīta MM/GGGG**Citi informācijas avoti**

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rituzena 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Rituximab

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Rituzena un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rituzena

Rituzena satur aktīvo vielu "rituksimabu". Tas ir olbaltumvielu veids, ko sauc par "monoklonālo antivielu". Tas ir izgatavots tā, lai piesaistītos pie viena veida baltajām asins šūnām, ko sauc par B limfocītiem. Piesaistoties pie šo šūnu virsmas, rituksimabs izraisa to bojāeju.

Kādam nolūkam Rituzena lieto

Rituzena var lietot vairāku tāvokļu ārstēšanai pieaugušajiem. Jūsu ārsts var parakstīt Rituzena, lai ārstētu:

a) nehodžķinu limfomu

Tā ir limfātiskās sistēmas (imūnās sistēmas daļas) slimība, kas skar B limfocītus. Rituzena var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko sauc par "ķīmijterapiju".

b) hronisku limfocitāri leikēmiju

Hronisku limfocitāri leikēmiju (HLL) ir visbiežāk sastopamais leikozes veids pieaugušiem cilvēkiem. HLL ietekmē B limfocītus, 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 izplatīšanās ir Jūsu simptomu cēlonis. Rituzena kombinācijā ar ķīmijterapiju iznīcina šīs šūnas;

c) granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

Rituzena lieto remisijas indukcijai granulomatozes ar poliangiītu (agrāk saukts par Wegenera granulomatozi) vai mikroskopiska poliangiīta gadījumā, lietojot to kombinācijā 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.

2. Kas Jums jāzina pirms Rituzena lietošanas

Nelietojiet Rituzena 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 vai mikroskopisks poliangiīts.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- Jums kādreiz ir bijis vai pašlaik varētu būt hepatīts. Tas nepieciešams, jo dažos gadījumos, Rituzena 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, sirdsķirurģijas 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 Rituzena. Iespējams, ka ārstam Rituzena lietošanas laikā būs Jūs īpaši jāuzrauga.

Ja Jums ir granulomatoze ar poliangiītu vai mikroskopisks poliangiīts, pastāstiet ārstam arī:

- ja Jūs domājat, ka Jums ir infekcija, pat ja tā ir neliela. Līdzīgi kā saaukstēšanās. Šūnas, ko ietekmē Rituzena, palīdz cīnīties pret infekcijām, un Jums jāgaida, kamēr infekcija pāriet pirms Jūs lietojat Rituzena. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums kādreiz ir bijis daudz infekciju vai bijušas smagas infekcijas;
- ja Jūs domājat, ka tuvākā nākotnē būs nepieciešama kāda vakcinācija, tai skaitā vakcinācija dodoties uz citām valstīm. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Rituzena vai mēnesi pēc Rituzena lietošanas. Ārsts pārbaudīs, vai Jums jāsaņem kādas vakcīnas pirms Jūs lietojat Rituzena.

Bērni un pusaudži

Ja Jums vai Jūsu bērnam ir mazāk nekā 18 gadi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas nepieciešams, jo informācijas par Rituzena lietošanu bērniem un jauniem cilvēkiem ir maz.

Citas zāles un Rituzena

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

Īpaši pastāstiet ārstam:

- ja lietojat zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai. Jūs var lūgt nelietot šīs citas zāles 12 stundas pirms Rituzena lietošanas. Tas nepieciešams, jo dažiem cilvēkiem Rituzena 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 Rituzena.

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 medmāsai. Tas nepieciešams, jo Rituzena var šķērsot placentu un ietekmēt Jūsu bērnu.

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

Rituzena lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti arī 12 mēnešus pēc pēdējās Rituzena ievadīšanas reizes. Tas jāievēro, jo Rituzena var nonākt mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Rituzena

Kā lietot Rituzena

Rituzena 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.

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

Zāles, kas tiek lietotas pirms katras Rituzena ievadīšanas reizes

Pirms Rituzena 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 Rituzena, Rituzena Jums ievadīs vienu reizi nedēļā 4 nedēļas. Iespējami atkārtotas ārstēšanas kursi ar Rituzena.
- Ja Jums ievada Rituzena un ķīmijterapiju, Rituzena Jums ievadīs tajā pašā dienā, kad saņemsiet arī ķīmijterapiju. Parasti tā tiek ievadīta ik pēc 3 nedēļām, šādu ciklu atkārtojot līdz 8 reizes.

b) Ja Jums tiek ārstēta hroniska limfocitāze

Ja Jūs ārstē ar Rituzena kombinācijā ar ķīmijterapiju, Jūs saņemsiet Rituzena ik pēc 28 dienām, līdz būs saņemtas 6 reizes. Ķīmijterapija jālieto pēc Rituzena infūzijas. Ārsts izlems, vai Jums nepieciešams saņemt citu ārstēšanu tajā pašā laikā.

c) Ja Jums ārstē granulomatozi ar poliangiītu vai mikroskopisku poliangiītu

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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 divās stundās pēc pirmās infūzijas Jums var rasties drudzis, drebuļi un saššanas sajūta. Retāk dažiem pacientiem var būt sāpes infūzijas vietā, ādas čūlas, nieze, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, apgrūtināta elpošana, mēles vai rīkles pietūkums, deguna nieze vai iesnas, vemšana, pietvīkums, sirdsklauves, sirdslēkme vai mazs trombocītu skaits. Ja Jums ir sirds slimība vai stenokardija, šīs infūzijas reakcijas var pastiprināties. **Nekavējoties pastāstiet personai, kas Jums ievada infūziju**, ja Jums 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 Rituzenu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums 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).

Rituzena lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties vieglāk.

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

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 ir kāds no šiem simptomiem.**

Citas blakusparādības ir šādas.

a) Ja Jums tiek ārstēta nehodžķina 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, dažkārt ar drudzi, vai mazs asins šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaits asinīs;
- slikta dūša;
- matu plānķumveida izkrišana, drebuļi, galvassāpes;
- pazemināta imunitāte, jo asinīs ir maz antivielu "imūnglobulīnu" (IgG), kas palīdz imūnās ar infekcijām.

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

- asins infekcija (seps), 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 kalcijs 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;
- 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 nāstļa 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 sistēmā novirzes, ko izraisa vēža šūnu sabrukšana;
- roku un kāju nervu bojājums, rokas 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 plaukstiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis;
- acu mazspēja;
- izteikta redzes pasliktināšanās.

Nāvē zinoši (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.

b) Ja Jums 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;
- aizlikts deguns;
- 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, kas var būt drudzis;
- iepriekš bijušas vīrushepatīta B infekcijas izliesmojums.

Rituzena var izraisīt arī ārsta veikto laboratorijas analīžu rezultātu izmaiņas.

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 Rituzena

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.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rituzena satur

- Rituzena aktīvā viela ir rituksimabs. Flakons satur 500 mg rituksimaba. Katrs koncentrāta ml satur 10 mg rituksimaba.

- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, trinātrijs citrāta dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Rituzena ārējais izskats un iepakojums

Rituzena ir dzidrs, caurspīdīgs šķīdums, kas pieejams koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai veidā stikla flakonā. Iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

un

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria FOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran

Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvētība Latvijā

Tel: +371 67613859

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

PortugalPharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.

Tel: +421 2 5249 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma

Tel/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 1223 424444

Šī lietošanas instrukcija pedējo reizi pārskatīta MM/GGGG**Citi informācijas avoti**

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

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