

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rixathon 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Rixathon 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rixathon 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs ml satur 10 mg rituksimaba (rituximabum).

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg rituksimaba (rituximabum).

Rixathon 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs ml satur 10 mg rituksimaba (rituximabum).

Katrs 50 ml flakons satur 500 mg rituksimaba (rituximabum).

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķidrums ar pH 6,3–6,7 un osmolalitāti  $\geq 240$  mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rixathon indicēts pieaugušajiem šādu indikāciju gadījumā.

Nehodžkina limfoma (NHL)

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

Rixathon balstterapija indicēta folikulāras limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ar atbildes reakcija uz indukcijas terapiju.

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

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

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

#### Hroniska limfoleikoze (HLL)

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

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

#### Reimatoīdais artrīts

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

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

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

Rixathon kombinācijā ar glikokortikoīdiem ir indicēts, lai ārstētu pieaugušos ar smagu, aktīvu GPA (Vegenera) un pacientus ar MPA.

Rixathon kombinācijā ar glikokortikoīdiem ir indicēts remisijas indukcijai pediatriem pacientiem (vecumā no  $\geq 2$  līdz  $< 18$  gadiem) ar smagu, aktīvu GPA (Vegenera) vai MPA.

#### *Pemphigus vulgaris (PV)*

Rixathon indicēts, lai ārstētu pacientus ar vidēji smagu vai smagu PV.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

#### Premedikācija un profilaktiska zāļu lietošana

Pirms katras Rixathon ievadīšanas reizes vienmēr jāveic premedikācija, kurā ietilpst pretdrudža līdzeklis un prethistamīna līdzeklis, piemēram, paracetamols un difenhidramīns.

Ja NHL un HLL terapijā Rixathon nelieto kombinācijā ar glikokortikoīdus saturošu ķīmijterapiju, pieaugušiem pacientiem jāapsver premedikācija ar glikokortikoīdiem.

Ja Rixathon nelieto kombinācijā ar glikokortikoīdus saturošu ķīmijterapiju, pieaugušiem NHL un HLL pacientiem, kam Rixathon ievadīts ar 90 minūšu infūzijas ātrumu, jāapsver premedikācija ar glikokortikoīdiem.

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

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

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

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

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

#### *Pediatrikālā populācija*

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

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

Pediatriem pacientiem ar GPA vai MPA Rixathon terapijas laikā un pēc tās pabeigšanas pēc vajadzības ieteicama PJP profilakse.

#### Devas

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

#### *Nehodžkina limfoma (NHL)*

##### *Folikulāra nehodžkina limfoma*

##### Kombinēta terapija

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

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

## Balstterapija

- Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma

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

- Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

Lietojot Rixathon balstterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem novērota atbildes reakcija uz indukcijas terapiju, tā ieteicamā deva ir: 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 3 mēnešiem (sākot lietot 3 mēnešus pēc pēdējās indukcijas terapijas devas) līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus (kopā 8 infūzijas).

## Monoterapija

- Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

Ieteicamā deva Rixathon monoterapijas gadījumā, ko izmanto indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem ar folikulāru limfomu III–IV stadijā, kuri ir rezistenti pret ķīmijterapiju vai kuriem ir otrs vai tālāks recidīvs pēc ķīmijterapijas, ir: 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā četru nedēļu garumā.

Atkārtotai ārstēšanai ar Rixathon monoterapijas veidā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru folikulāru limfomu, kuriem ir novērota atbildes reakcija uz iepriekš veiktu ārstēšanu ar rituksimabu monoterapijas veidā, ieteicamā deva ir: 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, ko lieto intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā četru nedēļu garumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## *Difūza lielo B šūnu nehodžkina limfoma pieaugušajiem*

Rixathon jālieto kombinācijā ar CHOP ķīmijterapiju. Ieteicamā deva ir 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, ievadot katra ķīmijterapijas cikla pirmajā dienā astoņu ciklu terapijas kursā pēc CHOP glikokortikoīdu komponentes intravenozas infūzijas. Rituksimaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citām ķīmijterapijas shēmām difūzas lielo B šūnu NHL gadījumā nav pierādīta.

## Devas pielāgošana terapijas laikā

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

## Hroniska limfocitāze (HLL)

Iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar recidivējošu/rezistentu slimību Rixathon ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma pirmā ārstēšanas cikla 0. dienā, pēc tam lietojot 500 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma katra nākamā cikla pirmajā dienā kopā sešus ciklus. Ķīmijterapija jālieto pēc Rixathon infūzijas.

## Reimatoīdais artrīts

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

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

Nākamo kursu nepieciešamība jāvērtē 24 nedēļas pēc iepriekšējā kursa. Atkārtota terapija jāveic laikā, kad ir palikušas slimības aktivitātes atliekas, pretējā gadījumā atkārtota terapija jāatliek, līdz atjaunojas slimības aktivitāte.

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

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

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

#### *Remisijas indukcija pieaugušajiem*

Ieteicamā Rixathon deva remisijas terapijas indukcijai pieaugušiem pacientiem ar GPA un MPA ir 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, kas ievadīta intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā 4 nedēļas (kopā četras infūzijas).

#### *Balstterapija pieaugušajiem*

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

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

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

### *Pemphigus vulgaris (PV)*

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

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

#### *Balstterapija*

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

#### *Recidīva ārstēšana*

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

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

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediātriskā populācija*

#### Nehodžkina limfoma (NHL)

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

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

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

**1. tabula. Rituksimaba devu ievadīšana pediatriem pacientiem ar NHL**

<b>Cikls</b>	<b>Terapijas diena</b>	<b>Norādījumi par ievadīšanu</b>
Prefāze (COP)	Rituksimabu neievada	-
Indukcijas terapijas 1. kurss (COPDAM1)	-2. diena (atbilst prefāzes 6. dienai) Rituksimaba 1. infūzija	Indukcijas 1. kursa laikā prednizons tiek lietots ķīmijterapijas kursa ietvaros, un tas jālieto pirms rituksimaba ievadīšanas.
	1. diena Rituksimaba 2. infūzija	Rituksimabu ievada 48 stundas pēc rituksimaba pirmās infūzijas.
Indukcijas terapijas 2. kurss (COPDAM2)	-2. diena Rituksimaba 3. infūzija	Indukcijas 2. kursā rituksimaba ievadīšanas laikā prednizons netiek lietots.
	1. diena Rituksimaba 4. infūzija	Rituksimabu ievada 48 stundas pēc rituksimaba trešās infūzijas.
Konsolidācijas terapijas 1. kurss (CYM/CYVE)	1. diena Rituksimaba 5. infūzija	Rituksimaba ievadīšanas laikā prednizons netiek lietots.
Konsolidācijas terapijas 2. kurss (CYM/CYVE)	1. diena Rituksimaba 6. infūzija	Rituksimaba ievadīšanas laikā prednizons netiek lietots.
Balstterapijas 1. kurss (M1)	Konsolidācijas 2. kursa (CYVE) 25.–28. diena Rituksimabu neievada	Sāk, tiklīdz pēc konsolidācijas 2. kursa (CYVE) asins šūnu skaits perifēriskajās asinīs ir atjaunojies, un ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ , bet trombocītu skaits ir $> 100 \times 10^9/l$ .
Balstterapijas 2. kurss (M2)	Balstterapijas 1. kursa (M1) 28. diena Rituksimabu neievada	-

ANC – absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; COP – ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizons; COPDAM – ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizolons, doksorubicīns, metotreksāts; CYM – citarabīns (Aracytine, Ara-C), metotreksāts; CYVE – citarabīns (Aracytine, Ara-C), etopozīds (VEposide, VP16).

**2. tabula. Terapijas plāns pediatriem pacientiem ar NHL: vienlaicīga ķīmijterapija ar rituksimabu**

<b>Terapijas plāns</b>	<b>Pacientu klasifikācija</b>	<b>Norādījumi par ievadīšanu</b>
B klase	III stadija ar augstu LDH līmeni ( $> N \times 2$ ), IV stadija ar negatīvu atradi CNS	Prefāze, kam seko 4 terapijas kursi: 2 indukcijas terapijas kursi (COPADM) ar HDMTX $3 \text{ g/m}^2$ un 2 konsolidācijas terapijas kursi (CYM)

Terapijas plāns	Pacientu klasifikācija	Norādījumi par ievadīšanu
C klase	C1 klase: B-AL ar negatīvu atradi CNS, IV stadija un B-AL ar pozitīvu atradi CNS un negatīvu atradi CSF	Prefāze, kam seko 6 terapijas kursi: 2 indukcijas terapijas kursi (COPADM) ar HDMTX 8 g/m <sup>2</sup> , 2 konsolidācijas terapijas kursi (CYVE) un 2 balstterapijas kursi (M1 un M2)
	C3 klase: B-AL ar pozitīvu atradi CSF, IV stadija ar pozitīvu atradi CSF	
Secīgie terapijas kursi jāsāk, tiklīdz ir atjaunojies asins šūnu skaits un to pieļauj pacienta stāvoklis; izņēmums ir balstterapijas kursi, kas tiek veikti ar 28 dienu intervālu.		

BAL – Bērķita leikoze (nobriedušu B šūnu akūta leikoze); CSF – cerebrospīnālais šķidrums; CNS – centrālā nervu sistēma; HDMTX – metotreksāts lielā devā; LDH – laktātdehidrogenāze.

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

#### Remisijas indukcija

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

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

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

#### Gados vecāki cilvēki

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

#### Lietošanas veids

Rixathon ir paredzēts intravenozai ievadīšanai. Pagatavotais Rixathon šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpašu sistēmu. To nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.

Rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nesākas citokīnu atbrīvošanās sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas smagu reakciju izpausmes, īpaši smags elpas trūkums, bronhu spazmas vai hipoksija, infūzija jāpārtrauc nekavējoties. Pacientiem ar NHL jāpārbauda, vai nav radies audzēja sabrukšanas sindroms, tai skaitā jāveic atbilstoši laboratoriski izmeklējumi un plaušu infīltrācijas 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 infūziju saistītas reakcijas (ISR) (skatīt 4.8. apakšpunktu) parasti samazinās, samazinot infūzijas ātrumu. Simptomiem uzlabojoties, infūzijas ātrumu var palielināt.

#### Pirmā infūzija

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



## Nākamās infūzijas

### *Visām indikācijām*

Nākamās Rixathon 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.

### *Pediatrikie pacienti – nehodžkina limfoma*

#### Pirmā infūzija

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

#### Nākamās infūzijas

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

### *Pieauguši pacienti — tikai nehodžkina limfomas (NHL) un hroniskas limfoleikozes (HLL) gadījumā*

Ja pacientiem 1. cikla laikā nav bijuši 3. vai 4. pakāpes ar infūziju saistīti nevēlami notikumi, 2. ciklā var ievadīt 90 minūšu infūziju, izmantojot glikokortikoidus saturošas ķīmijterapijas shēmu. Sākt ar ātrumu 20% no kopējās devas pirmajās 30 minūtēs un pēc tam nākamo 60 minūšu laikā ievadīt atlikušos 80% no kopējās devas. Ja 2. ciklā 90 minūšu infūzijas panesamība ir laba, tādu pašu ātrumu var izmantot arī turpmākām infūzijām (līdz 6. vai 8. ciklam).

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

### *Tikai reimatoīda artrīta gadījumā*

#### Alternatīva turpmākas, ātrākas infūzijas shēma

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

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

## **4.3. Kontrindikācijas**

### Kontrindikācijas nehodžkina limfomas (NHL) un hroniskas limfoleikozes (HLL) gadījumā

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

Aktīvas vai smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar izteikti novājinātu imūno sistēmu.

## Kontrindikācijas reimatoīdā artrīta, granulomatozes ar poliangiītu (GPA), mikroskopiska poliangiīta (MPA) un *pemphigus vulgaris* (PV) 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 grupa pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikācijas) vai smaga, neārstēta sirds slimība (informāciju par citām sirds – asinsvadu slimībām skatīt 4.4. apakšpunktā).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

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

#### Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Visiem pacientiem, kuriem reimatoīdo artrītu, GPA, MPA vai *pemphigus vulgaris* ārstē ar Rixathon, pēc katras infūzijas jāiedod pacienta brīdinājuma kartīte. Šajā brīdinājuma kartītē ir svarīga drošuma informācija pacientam par iespējami palielinātu infekciju, PML risku.

Ļoti retos gadījumos pēc rituksimaba lietošanas ir ziņots par letālu PML. Pacienti regulāri jākontrolē, vai nerodas jauni vai nepastiprinās esošie neiroloģiskie simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, 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 izmeklējumu, arī MR skenēšanas, 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, Rixathon 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 (NHL) un hroniska limfoleikoze (HLL)

##### Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

Smagu citokīnu atbrīvošanās sindromu raksturo smags elpas trūkums, bieži ar bronhu spazmām un hipoksiju, kā arī drudzis, drebuļi, nātrene un angioneirotiskā tūska. Šis sindroms var būt saistīts ar dažām audzēja sabrukšanas sindroma pazīmēm, piemēram, hiperurikēmiju, hiperkaliēmiju, hipokalciēmiju, hiperfosfatēmiju, akūtu nieru mazspēju, paaugstinātu laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni, kā arī akūtu elpošanas mazspēju un nāvi. Akūta elpošanas mazspēja var būt kopā ar plaušu intersticiālu infiltrāciju un tūsku, kas redzama krūškurvja rentgenogrammā. Sindroms bieži izpaužas vienu vai divas stundas pēc pirmās infūzijas sākuma. Pacientiem ar plaušu mazspēju anamnēzē, kā arī pacientiem ar audzēja infiltrāciju plaušās var būt augstāks sliktā 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.

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

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

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

Papildu reakcijas, par ko 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 Rixathon 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 kuriem veic kardiotoksisku ķīmijterapiju, ir rūpīgi jānovēro.

#### *Hematoloģiskā toksicitāte*

Lai gan rituksimabam, ordinējot monoterapijā, nepiemīt mielosupresīva darbība, apsverot tādu pacientu ārstēšanu, kuriem neitrofilo leukocītu skaits ir  $< 1,5 \times 10^9/l$  un/vai trombocītu

skaitis  $< 75 \times 10^9/l$ , 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.

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

### Infekcijas

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

Ārstiem jāievēro piesardzība, apsverot Rixathon 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/rezistentu HLL, iespējams liecina, ka ārstēšana ar rituksimabu var pasliktināt arī primāra vīrushepatīta B iznākumu. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar Rixathon uzsākšanas jāveic vīrushepatīta B (VHB) skrīnings. Tajā jāiekļauj vismaz HbsAg un HbcAb statusa noteikšana. Saskaņā ar vietējām vadlīnijām šīs analīzes var papildināt ar citu atbilstošu marķieru noteikšanu. Pacientus ar aktīvu vīrushepatītu B nedrīkst ārstēt ar Rixathon. 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 leukoencefalopātijas (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 cilmšūnu transplantācijas ietvaros.

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

Viltus negatīvi infekciju seroloģiskā testa rezultāti

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

### 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 Rixathon ārstēti pacienti var saņemt inaktivētas vakcīnas; tomēr, lietojot inaktivētas vakcīnas, atbildes reakcija var būt vājāka. Nerandomizētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar atkārtotu zemas pakāpes NHL, kas saņēma rituksimaba monoterapiju, salīdzinot ar veselīgiem neārstētiem kontroles grupas cilvēkiem, bija mazāka atbildes reakcija pret vakcināšanu ar stingumkrampju antigēnu (16 %, salīdzinot ar 81 %) un *Keyhole Limpet* hemocianīna (KLH) neoantigēnu (4 %, salīdzinot ar 76 %, vērtējot antivielu titra palielināšanos vairāk par 2 reizēm). Ņemot vērā abu slimību līdžību, uzskata, ka pacientiem ar HLL ir līdžīgi 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.

### Pediatriiskā populācija

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

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

#### 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 (ISR)

Rituksimaba lietošana ir saistīta ar ISR, ko var izraisīt citokīnu un/vai citu ķīmisku mediatoru atbrīvošanās.

Pēcregistrācijas pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu ziņots par smagām ISR ar letālu iznākumu. Reimatoīdā artrīta gadījumā vairums klīniskajos pētījumos aprakstīto ar infūziju saistīto reakciju bija vieglas vai vidēji smagas. Visbiežākie simptomi bija alergiskas reakcijas, piemēram, galvassāpes, nieze, rīkles kairinājums, pietūkums, izsitumi, nātrene, hipertensija un drudzis. Parasti pacientu daļa, kuriem radās jebkādas reakcijas pret infūziju, pēc pirmās infūzijas bija lielāka nekā pēc otrās infūzijas (jebkura ārstēšanas kursa laikā). Nākamo kursu laikā ISR sastopamība samazinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reakcijas, par kurām ziņots, parasti bija atgriezeniskas, samazinot rituksimaba infūzijas ātrumu vai to pārtraucot un lietojot pretdrudža, prethistamīna līdzekļus un dažkārt skābekli, 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda 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 Rixathon lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā. Lielākā daļā gadījumu infūziju ievadīšanu 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), prethistamīna līdzekļiem un glikokortikoidiem, jābūt pieejamām tūlītējai lietošanai alergiskas reakcijas gadījumā Rixathon ievadīšanas laikā.

Datu par rituksimaba drošumu pacientiem ar vidēji smagu sirds mazspēju (III grupa pēc NYHA klasifikācijas) vai smagu, neārstētu kardiovaskulāru slimību nav. Pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu, novērota agrāk bijušu 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 Rixathon jāņem vērā kardiovaskulāru komplikāciju risks pēc infūzijas reakcijas, un pacienti rūpīgi jānovēro zāļu ievadīšanas laikā. Tā kā rituksimaba infūzijas laikā var būt hipotensija, jāapsver antihipertensīvu zāļu lietošanas pārtraukšanas nepieciešamība 12 stundas pirms Rixathon infūzijas.

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

#### Sirds funkcijas traucējumi

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

### Infekcijas

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

Pacientus, kas ziņo par infekcijas pazīmēm un simptomiem pēc Rixathon terapijas, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Pirms turpmāku Rixathon ārstēšanas kursu sākšanas pacienti atkārtoti jāizmeklē, vai nav kāds iespējams infekcijas risks.

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

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

Viltus negatīvi infekciju seroloģiskā testa rezultāti

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

### Vīrushepatīta B infekcija

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

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas ar Rixathon 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.

### Vēlīna neutropēnija

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

### Ādas reakcijas

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

### Imunizācija

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

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

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

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

#### Vienlaicīga/turpmāka citu SMPRZ lietošana reimatoīdā artrīta gadījumā

Rixathon un citu devas un indikācijas nespecifisku pretreimatisma terapiju vienlaicīgas lietošana nav ieteicama.

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

#### Ļaundabīgas slimības

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

#### Palīgvielas

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

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pašreiz pieejami ierobežoti dati par iespējamu zāļu mijiedarbību ar rituksimabu.

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

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

##### Grūtniecība

Zināms, ka IgG šķērso placentāro barjeru.

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

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

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Pieredze nehodžkina limfomas un hroniskas limfoleikozes ārstēšanā pieaugušajiem

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Infekcija (galvenokārt bakteriāla vai vīrusu) 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 3. tabulā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

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

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	bakteriālas infekcijas, vīrusu infekcijas, +bronhīts	sepsis, +pneimonijs, +febrila infekcija, +herpes zoster, +elpceļu infekcija, sēnīšu infekcijas, nezināmas etioloģijas infekcijas, +akūts bronhīts, +sinusīts, vīrushepatīts B <sup>1</sup>		nopietna vīrusu infekcija, <sup>2</sup> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	enterovīrusu meningoencefalīts <sup>2,3</sup>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	neitropēnija, leukopēnija, +febrila neitropēnija, +trombocitopēnija	anēmija, +pancitopēnija, +granulocitopēnija	koagulācijas traucējumi, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, limfadenopātija		pārejoša IgM līmeņa paaugstināšanās serumā <sup>4</sup>	vēlīna neitropēnija <sup>4</sup>
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	ar infūziju saistītas reakcijas <sup>5</sup> , angio-neirotiska tūska	paaugstināta jutība		anafilakse	audzēja sabrukšanas sindroms, citokīnu atbrīvošanās sindroms <sup>5</sup> , seruma slimība	ar infūziju saistīta akūta, atgriezeniska trombocitopēnija <sup>5</sup>

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināms</b>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		hiperglikēmija, ķermeņa masas samazināšanās, perifēriska tūska, sejas tūska, ZBLH līmeņa paaugstināšanās, hipokalciēmija				
<b>Psihiskie traucējumi</b>			depresija, nervozitāte			
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		parestēzija, pavājināta jušana, uzbudinājums, bezmiegs, vazodilatācija, reibonis, trauksme	garšas sajūtas pārmaiņas		perifēra neiropātija, sejas nerva paralīze <sup>6</sup>	kraniāla neiropātija, citu sajūtu zudums <sup>6</sup>
<b>Acu bojājumi</b>		asaru izdalīšanās traucējumi, konjunktivīts			smagas pakāpes redzes zudums <sup>6</sup>	
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>		troksnis ausīs, ausu sāpes				dzirdes zudums <sup>6</sup>
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		+miokarda infarkts <sup>5, 7</sup> , aritmija, +priekškambaru mirgošana, tahikardija, +sirds darbības traucējumi	+kreisā kambara mazspēja, +supraventrikulāra tahikardija, +kambaru tahikardija, +stenokardija, +miokarda išēmija, bradikardija	smagi sirds darbības traucējumi <sup>5, 7</sup>	sirds mazspēja <sup>5, 7</sup>	
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija			vaskulīts (galvenokārt ādā), leukocitoklastisks vaskulīts	
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		bronhu spazmas <sup>5</sup> , respiratora slimība, sāpes krūtīs, elpas trūkums, klepus pastiprināšanās, iesnas	astma, obliterējošs bronhiolīts, plaušu slimība, hipoksija	intersticiāla plaušu slimība <sup>8</sup>	elpošanas mazspēja <sup>5</sup>	infiltrāti plaušās

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināms</b>
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	slikta dūša	vemšana, caureja, sāpes vēderā, rīšanas traucējumi, stomatīts, aizcietējums, dispepsija, anoreksija, kairināta rīkle	vēdera palielināšanās		perforācija kuņģa un zarnu traktā <sup>8</sup>	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	nieze, izsitumi, <sup>+</sup> alopēcija	nātrene, svīšana, svīšana naktī, <sup>+</sup> ādas bojājums			smagas bullozas ādas reakcijas, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms) <sup>8</sup>	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		paaugstināts tonuss, mialģija, artralģija, muguras sāpes, kakla sāpes, sāpes				
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>					nieru mazspēja <sup>5</sup>	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	drudzis, drebuļi, astēnija, galvassāpes	audzēja sāpes, pietvīkums, savārgums, saaukstēšanās sindroms, <sup>+</sup> nespēks, <sup>+</sup> drebuļi, <sup>+</sup> daudzu orgānu mazspēja <sup>5</sup>	sāpes infūzijas vietā			
<b>Izmeklējumi</b>	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 ( $\geq 3$ . pakāpi pēc NCI vispārējiem toksicitātes kritērijiem) reakcijām. Norādīts tikai pētījumos novērotais lielākais biežuma rādītājs.

<sup>1</sup> ietver reaktivāciju un primāru infekciju; biežums pamatojas uz R-FC shēmu recidivējošas/rezistentas HLL gadījumā.

<sup>2</sup> skatīt arī apakšpunktu Infekcija zemāk.

<sup>3</sup> novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

<sup>4</sup> skatīt arī apakšpunktu Hematoloģiskas blakusparādības zemāk.

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

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

<sup>7</sup> radušās galvenokārt pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bijušas sirds slimības un/vai kardiotoxiska ķīmijterapija, un galvenokārt bija saistītas ar infūzijām saistītām reakcijām.

<sup>8</sup> ietver letālus gadījumus.

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

Par 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, elpas trūkums, dispepsija, astēnija un audzēja sabrukšanas sindroms. Smagas ar infūziju saistītās reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, hipotensija) radās līdz 12 % gadījumu.

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

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Infekcijas*

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

Lielāka lokalizētas *Candida* infekcijas, kā arī *herpes zoster* sastopamība bija randomizētu pētījumu rituksimaba terapijas grupās. Par smagām infekcijām ziņots 4 % pacientu, kas saņēma rituksimaba monoterapiju. Lielāks kopējais infekciju, tai skaitā 3. un 4. pakāpes infekciju, rašanās biežums novērots 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 vīrusinfekcijām, kas bija jaunas, reaktivizējušās vai paasinājušās, un dažas no kurām bija letālas. Vairums pacientu rituksimabu bija saņēmuši kombinācijā ar ķīmijterapiju vai kā daļu no asinsrades cilmsūnu transplantācijas. Šādu nopietnu vīrusu infekciju piemēri ir infekcijas, kuras izraisa *herpes* vīrusi (citomegalovīruss, *varicella zoster* vīruss un *herpes simplex* vīruss), JC vīruss (progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)), enterovīruss (meningoencefalīts) un vīrushepatīta C vīruss (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīnisko pētījumu laikā aprakstīti arī letālas PML gadījumi, kas novēroti pēc slimības progresēšanas un atkārtotas terapijas. Ziņots par vīrushepatīta B reaktivizēšanās gadījumiem, un vairums šo gadījumu radās pacientiem, kas saņēma rituksimabu kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju. Pacientiem ar recidivējošu/refraktāru HLL 3./4. pakāpes vīrushepatīta B infekcijas (reaktivācija un primāra infekcija) sastopamība bija R-FC 2 %, salīdzinot ar FC 0 %. Pacientiem, uz kuriem iedarbojās rituksimabs un kuriem iepriekš jau bija Kapoši sarkoma, ziņots par Kapoši sarkomas progresēšanu. Šie gadījumi radās, lietojot zāles neregistrētām indikācijām, un vairums pacientu bija HIV pozitīvi.

##### *Hematoloģiskas blakusparādības*

Klīniskos pētījumos, kuros rituksimaba terapija tika lietota 4 nedēļas, hematoloģiskas blakusparādības radās mazai daļai pacientu, un parasti tās bija vieglas un atgriezeniskas. Par smagu (3./4. pakāpes) neitropēniju ziņots 4,2 %, anēmiju – 1,1 %, bet trombocitopēniju – 1,7 % pacientu. Rituksimaba 2 gadu balstterapijas laikā, salīdzinot ar novērojumu, leukopēnijas (5 %, salīdzinot ar 2 %, 3./4. pakāpe) un neitropēnija 10 %, salīdzinot ar 4 %, 3./4. pakāpe) sastopamība bija lielāka. Trombocitopēnijas radās reti (< 1 %, 3./4. pakāpe), un tās sastopamība terapijas grupās neatšķīrās. Ārstēšanas kursa laikā pētījumos par rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3./4. pakāpes leukopēnija (R-CHOP 88 %, salīdzinot ar CHOP 79 %, R-FC 23 %, salīdzinot ar FC 12 %), neitropēnija (R-CVP 24 %, salīdzinot ar CVP 14 %; R-CHOP 97 %, salīdzinot ar CHOP 88 %, R-FC 30 %, salīdzinot ar FC 19 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā), pancitopēnija (R-FC 3 %, salīdzinot ar FC 1 %, iepriekš neārstētas HLL gadījumā) parasti radās biežāk nekā grupās, kurās tika lietota tikai

ķīmijterapija. Taču lielāka neitropēnijas sastopamība pacientiem, kas ārstēti ar rituksimabu un ķīmijterapiju, nebija saistīta ar lielāku infekciju un infestāciju biežumu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai ķīmijterapiju. Pētījumos iepriekš neārstētiem pacientiem ar recidivējošu/rezistentu HLL noskaidrots, ka līdz 25 % ar R-FC ārstēto pacientu neitropēnija bija ilgstoša (definēta kā neitrofilo leukocītu skaita saglabāšanās zem  $1 \times 10^9/l$  no 24. līdz 42. dienai pēc pēdējās devas lietošanas) vai radās vēlīni (definēta kā neitrofilo leukocītu skaits zem  $1 \times 10^9/l$  pēc 42. dienas pēc pēdējās devas lietošanas pacientiem, kuriem iepriekš nebija ilgstošas neitropēnijas vai kuri atlaba līdz 42. dienai) pēc ārstēšanas ar rituksimabu un FC. Anēmijas rašanās biežums neatšķīrās. Ziņots par dažiem vēlīnas neitropēnijas gadījumiem, kas radušies vairāk nekā četras nedēļas pēc pēdējās rituksimaba infūzijas. Pirmās izvēles HLL terapijas pētījumā R-FC grupas pacientiem C stadijā pēc Binē klasifikācijas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk nekā FC grupas pacientiem (83 % RFC grupā, salīdzinot 71 % FC grupā). Pētījumā par recidivējošu/rezistentu HLL tika ziņots par 3./4. pakāpes trombocitopēniju 11 % pacientu R-FC grupā, salīdzinot ar 9 % pacientu FC grupā.

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

#### *Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības*

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

#### *Elpošanas sistēma*

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

#### *Neiroloģiski traucējumi*

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

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

### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

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

### *IgG līmenis*

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

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

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

### *Īpašas pacientu grupas – rituksimaba monoterapija*

Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$  gadiem)

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

### *Masīva slimība*

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

### *Atkārtots terapijas kurss*

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

### *Pacientu apakšgrupa – rituksimaba kombinēta terapija*

Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$  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/rezistentu HLL.

### Pieredze DLBŠL/BL/BAL/BLL ārstēšanā pediatriem pacientiem

#### *Drošuma profila kopsavilkums*

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

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

kursiem).

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

#### Pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Pacienti saņēma 2 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

Nevēlamās blakusparādības apkopotas 4. tabulā. To sastopamība definēta šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $\leq 1/10\,000$ ) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināms</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	Bronhīts, sinusīts, gastroenterīts, pēdu mikoze			PML, vīrushepatīta B reaktivācija	Nopietna vīrusinfekcija <sup>1</sup> , enterovīrusu meningoencefalīts <sup>2</sup>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		neitropēnija <sup>3</sup>		vēlīna neitropēnija <sup>4</sup>	Seruma slimībai līdzīga reakcija	

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināms</b>
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>5</sup> (hipertensija, slikta dūša, izsitumi, drudzis, nieze, nātrene, rīkles kairinājums, karstuma viļņi, hipotensija, rinīts, drebuļi, tahikardija, nespēks, mutes un rīkles sāpes, perifēra tūska, eritēma)		Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>5</sup> (ģeneralizēta tūska, bronhu spazmas, sēkšana, balsenes tūska, angioneirotiska tūska, ģeneralizēta nieze, anafilakse, anafilaktoīda reakcija)			
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>						
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		hiperholesterinēmija				
<b>Psihiskie traucējumi</b>		depresija, nemiers				
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	galvas sāpes	parestēzija, migrēna, reibonis, išiass				
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>				Stenokardija, priekškambaru mirgošana, sirds mazspēja, miokarda infarkts	Priekškambaru plandīšanās	
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		dispepsija, caureja, gastroezofageālais atvilknis, čūlas mutē, sāpes vēdera augšdaļā				



<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināms</b>
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		alopēcija			Toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), Stīvensa-Džons ona sindroms <sup>7</sup>	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		artralģija / skeleta muskuļu sāpes, osteoartrīts, bursīts				
<b>Izmeklējumi</b>	pazemināts IgM līmenis <sup>6</sup>	pazemināts IgG līmenis <sup>6</sup>				

<sup>1</sup> Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.

<sup>2</sup> Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

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

<sup>4</sup> Biežuma kategorija noteikta, izmantojot pēcreģistrācijas datus.

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

<sup>6</sup> Ietver novērojumus, kas apkopoti standarta laboratoriskās uzraudzības laikā.

<sup>7</sup> Ietver gadījumus ar letālu iznākumu.

### *Daudzkārtēji ārstēšanas kursi*

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

### *Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

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

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

### *Infekcijas*

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

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

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

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

### *Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības*

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

### *Neiroloģiskas blakusparādības*

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

### *Neitropēnija*

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

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

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

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

### *Laboratoriskās novirzes*

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

Ar rituksimabu ārstētiem pediatriem pacientiem sastopams neliels skaits spontānu un literatūrā publicētu ziņojumu par hipogammaglobulinēmiju, kas dažos gadījumos ir bijusi smaga un ārstēta ar

ilgstošu imūnglobulīnu aizstājterapiju. Sekas, ko pediatriem pacientiem rada ilgstošs B šūnu deficīts, nav zināmas.

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

*Remisijas indukcija pieaugušajiem (GPA/MPA 1. pētījums)*

GPA un MPA remisijas indukcijai 99 pieaugušus pacientus GPA/MPA 1. pētījumā ārstēja ar rituksimabu (375 mg/m<sup>2</sup>, reizi nedēļā četras nedēļas) un glikokortikoīdiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

**5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas radās  $\geq 5\%$  pieaugušo pacientu, kuri rituksimabu saņēma GPA/MPA 1. pētījumā (rituksimabs n = 99 ar lielāku biežumu nekā kontrolgrupā) vai pēcreģistrācijas novērošanas periodā pēc 6 mēnešiem**

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu grupa	Biežums
<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Urīnceļu infekcija	7 %
Bronhīts	5 %
<i>Herpes zoster</i>	5 %
Nazofaringīts	5 %
Nopietna vīrusinfekcija <sup>1,2</sup>	nav zināms
Enterovīrusu meningoencefalīts <sup>1</sup>	nav zināms
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Trombocitopēnija	7 %
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Citokīnu atbrīvošanās sindroms	5 %
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Hiperkaliēmija	5 %
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bezmiegs	14 %
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Reibonis	10 %
Tīce	10 %
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Hipertensija	12 %
Pietvīkums	5 %
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Klepus	12 %
Aizdusa	11 %
Asiņošana no deguna	11 %
Deguna aizlikums	6 %
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Caureja	18 %
Dispepsija	6 %
Aizcietējums	5 %
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Pinnes	7 %
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Muskuļu spazmas	18 %
Artralģija	15 %
Muguras sāpes	10 %
Muskuļu vājums	5 %

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Biežums</b>
<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	
Skeleta-muskuļu sāpes	5 %
Sāpes ekstremitātēs	5 %
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>	
Perifēra tūska	16 %
<b>Izmeklējumi</b>	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	6 %

<sup>1</sup> Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

<sup>2</sup> Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.

*Balstterapija pieaugušajiem (GPA/MPA 2. pētījums)*

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Biežums</b>
<b>Nevēlamā blakusparādība<sup>1</sup></b>	
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Bronhīts	14 %
Rinīts	5 %
Nopietna vīrusinfekcija <sup>1,2</sup>	nav zināms
Enterovīrusu meningoencefalīts <sup>1</sup>	nav zināms
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Aizdusa	9 %
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Caureja	7 %
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>	
Pireksija	9 %
Gripai līdzīga saslimšana	5 %
Perifēra tūska	5 %
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>2</sup>	12 %
<sup>1</sup> Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.	
<sup>2</sup> Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk.	
<sup>3</sup> Sīkāka informācija par ar infūziju saistītām reakcijām ir sniegta apakšpunktā par atsevišķām blakusparādībām.	

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

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

### *Ilgtermiņa novērojuma pētījums (GPA/MPA 3. pētījums)*

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

### Pediātriskā populācija

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

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

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

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

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

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

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

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

### *Infekcijas*

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

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

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

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

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

### *Ļaundabīgi jaunveidojumi*

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

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

### *Kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības*

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

### *Neiroloģiskas blakusparādības*

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

### *Vīrushepatīta B reaktivācija*

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

### *Hipogammaglobulinēmija*

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

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

GPA/MPA 2. pētījumā klīniski nozīmīgas kopējā imūnglobulīnu, IgG, IgM vai IgA līmeņa atšķirības starp terapijas grupām, kā arī līmeņa samazināšanās netika novērota visā klīniskā pētījuma laikā. Pediātriskā klīniskajā pētījumā, visā pētījuma laikā, hipogammaglobulinēmijas epizode tika konstatēta 3/25 (12 %) pacientiem, bet 18 pacientiem (72 %) ilgstoši bija (kas tika definēts kā par normas apakšējo robežu zemāks Ig līmenis vismaz 4 mēnešus) zems IgG līmenis (15 no šiem pacientiem ilgstoši bija arī zems IgM līmenis). Trīs pacienti intravenozi saņēma terapiju ar imūnglobulīnu (IV-IG). Balstoties uz ierobežotajiem datiem, nevar droši secināt vai ilgstoši zems IgG vai IgM līmenis ir saistīts ar lielāku nopietnas infekcijas risku. Sekas, ko pediātriskiem pacientiem rada ilgstošāks B šūnu deficīts, nav zināmas.

#### *Neitropēnija*

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

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

#### *Pemphigus vulgaris ārstēšanas pieredze*

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

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

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

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

#### *PV 1. un 2. pētījumā novēroto nevēlamu blakusparādību saraksts tabulā*

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

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

**7. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas PV 1. pētījumā (līdz 24. mēnesim) un PV 2. pētījumā (līdz 52. nedēļai) radās ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem ar PV vai radās pēcreģistrācijas apsekošanas laikā**

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Nav zināms</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Augšējo elpceļu infekcija	<i>Herpes</i> vīrusa infekcija <i>Herpes zoster</i> Mutes dobuma <i>herpes</i> Konjunktivīts Nazofaringīts Mutes dobuma kandidoze Urīnceļu infekcija	Nopietna vīrusinfekcija <sup>1, 2</sup> Enterovīrusu meningoencefalīts <sup>1</sup>
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>		Ādas papiloma	
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Pastāvīgi depresīvi traucējumi	Depresija, aizkaitināmība	
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes	Reibonis	
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Tahikardija	
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		Sāpes vēdera augšdaļā	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Alopēcija	Nieze Nātrene Ādas bojājums	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Skeleta-muskuļu sāpes Artralģija Muguras sāpes	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		Nogurums Astēnija Paaugstināta temperatūra	
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>3</sup>		

<sup>1</sup> Novērots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.  
<sup>2</sup> Skatīt arī sadaļu "Infekcijas" zemāk  
<sup>3</sup> Ar infūziju saistītas reakcijas PV 1. pētījumā ietvēra simptomus, par kuriem informācija tika iegūta nākamajā iepļānotajā vizītē pēc katras infūzijas, un nevēlamas blakusparādības, kas radās infūzijas dienā vai nākamā dienā pēc infūzijas. Biežākie ar infūziju saistītas reakcijas simptomi/ieteicamie termini PV 1. pētījumā bija galvassāpes, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens, slikta dūša, astēnija un sāpes.  
Biežākie ar infūziju saistītas reakcijas simptomi/ieteicamie termini PV 2. pētījumā bija aizdusa, eritēma, hiperhidroze, pietvīkums/karstuma viļņi, hipotensija/zems asinsspiediens un izsitumi/niezoši izsitumi.



## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

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

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

### *Infekcijas*

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

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

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

### *Patoloģiski rezultāti laboratoriskos izmeklējumos*

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

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

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota pieredze par tādu devu lietošanu cilvēkiem, kas ir lielākas nekā reģistrētā rituksimaba intravenozās zāļu formas deva. Līdz šim lielākā cilvēkiem pārbaudītā intravenozā rituksimaba deva ir 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), kas pacientiem ar HLL 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 perioda laikā aprakstīti pieci rituksimaba pārdozēšanas gadījumi. Trijos gadījumos nevēlamas blakusparādības nav aprakstītas. Divos gadījumos aprakstītas nevēlamas blakusparādības – gripai līdzīgi simptomi pēc 1,8 g lielas rituksimaba devas un letāla elpošanas mazspēja pēc 2 g lielas rituksimaba devas.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

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

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

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

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

## Klīniskā pieredze nehodžkina limfomas (NHL) un hroniskas limfoleikozes (HLL) gadījumā

### Folikulāra limfoma

#### *Monoterapija*

Sākotnējā terapija, reizi nedēļā 4 devas

Daudzcentru pētījumā 166 pacienti ar recidivējošu vai pret ķīmijterapiju rezistentu zemas pakāpes vai folikulāru B šūnu NHL saņēma 375 mg rituksimaba/m<sup>2</sup> intravenozas infūzijas veidā vienreiz nedēļā 4 nedēļas. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR – overall response rate) mērķa pacientu populācijā bija 48 % (TI<sub>95</sub> % 41–56 %), no tiem 6 % pilnīga atbildes reakcija (CR – complete response) un 42 % – daļēja atbildes reakcija (PR – partial response). Plānotā laika mediāna līdz slimības progresēšanai (TTP – time to progression) pacientiem ar atbildes reakciju bija 13,0 mēneši. Veicot apakšgrupu analīzi, ORR bija augstāks pacientiem ar B, C un D histoloģisko apakštipu pēc IWF klasifikācijas nekā pacientiem ar A apakštipu pēc IWF klasifikācijas (58 %, salīdzinot ar 12 %); augstāks pacientiem, kuriem lielākais bojājums bija < 5 cm diametrā, salīdzinot ar > 7 cm diametrā (53 %, salīdzinot ar 38 %) un augstāks pacientiem ar slimības recidīvu, kas ir jutīgs pret ķīmijterapiju, salīdzinot ar recidīvu, kas nav jutīgs pret ķīmijterapiju (atbildes reakcijas ilgums < 3 mēneši) (50 %, salīdzinot ar 22 %). ORR pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar autologu kaulu smadzeņu transplantāciju (AKST), bija 78 %, salīdzinot ar 43 % pacientu bez AKST. Turpmāk minētie faktori statistiski nozīmīgi (Fišera tests) neietekmēja atbildes reakciju uz rituksimaba terapiju: vecums, dzimums, limfomas pakāpe, sākotnējā diagnoze, slimības masivitāte, normāls vai paaugstināts LDH līmenis, ārpusmezglu slimības forma. Statistiski nozīmīgu korelāciju konstatēja starp atbildes reakciju un kaulu smadzeņu iesaisti. 40 % pacientu, kam slimības procesā bija iesaistītas kaulu smadzenes, bija atbildes reakcija, salīdzinot ar 59 % pacientu, kam kaulu smadzenes nebija skartas (p = 0,0186). Šī atradne neapstiprinājās pakāpju loģiskās regresijas analīzē, kurās kā prognostiski faktori tika identificēti šādi faktori: histoloģiskais tips, sākotnēji bcl-2 pozitīvs, rezistence pret pēdējo ķīmijterapiju un masīva slimība.

Sākotnējā terapija, reizi nedēļā 8 devas

Daudzcentru, vienas grupas pētījumā, 37 pacienti ar zemas diferenciācijas vai folikulāras B šūnu NHL recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju lietoja rituksimabu intravenozas infūzijas veidā 375 mg/m<sup>2</sup> nedēļā 8 devas. ORR bija 57 % (95 % ticamības intervāls (TI); 41–73 %; CR 14 %; PR 43 %); TTP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 19,4 mēneši (robežās no 5,3 līdz 38,9 mēnešiem).

Sākotnēja terapija, masīva slimība, reizi nedēļā 4 devas

Triju pētījumu apvienotajos datos 39 pacienti ar recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju, masīvu slimību (viens bojājums ≥ 10 cm diametrā), zemas pakāpes vai folikulāru B šūnu NHL lietoja rituksimabu 375 mg/m<sup>2</sup> nedēļā intravenozas infūzijas veidā 4 devas. ORR bija 36 % (TI<sub>95</sub> % 21-51 %; CR 3 %; PR 33 %); TTP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 9,6 mēneši (robežās no 4,5 līdz 26,8 mēnešiem).

Atkārtota terapija, reizi nedēļā 4 devas

Daudzcentru, vienas grupas pētījumā 58 pacienti ar zemas diferenciācijas vai folikulāras B šūnu NHL recidīvu vai rezistenci pret ķīmijterapiju un kuriem bija klīniska atbildes reakcija uz iepriekšējo rituksimaba terapijas kursu, saņēma atkārtotu terapiju ar rituksimabu 375 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>95</sub> % 26 - 51 %; CR 10 %; PR 28 %); TTP pacientiem, kas reaģēja uz terapiju, bija 17,8 mēneši (robežās no 5,4 līdz 26,6 mēnešiem). Tas bija labvēlīgi, salīdzinot ar TTP pēc pirmā rituksimaba terapijas kursa (12,4 mēneši).

#### *Sākotnējā terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju*

Atklātā, randomizētā pētījumā kopumā 322 iepriekš neārstēti pacienti ar folikulāru limfomu tika randomizēti vai nu CVP ķīmijterapijas grupā (ciklofosfamīds 750 mg/m<sup>2</sup>, vinkristīns 1,4 mg/m<sup>2</sup>

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

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

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

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

Pētījums	Ārstēšana, N	Novērošanas laika mediāna, mēneši	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/ EFS mediāna, mēneši	OS rādītāji, %
<b>M39021</b>	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 $p = 0,029$
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF mediāna: 2,6 gadi Nav sasniegts $p < 0,001$	18 mēneši 90 95 $p = 0,016$
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS mediāna: 28,8 Nav sasniegts $p < 0,0001$	48 mēneši 74 87 $p = 0,0096$
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS mediāna: 36 Nav sasniegts $p < 0,0001$	42 mēneši 84 91 $p = 0,029$

EFS – dzīvildze bez slimības izpausmēm.

TTP – laiks līdz progresēšanai vai nāvei.

PFS – dzīvildze bez progresēšanas.

TTF – laiks līdz ārstēšanas neveiksmei.

OS rādītāji – dzīvildzes rādītāji analīzes brīdī.

*Balstterapija*

Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma

Prospektīvā, atklātā, starptautiskā daudzcentru III fāzes pētījumā 1193 pacienti ar iepriekš neārstētu progresējošu folikulāru limfomu saņēma indukcijas terapiju ar R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268)

vai R-FCM (n = 44) atbilstoši pētnieka izvēlei. Kopumā atbildes reakciju uz indukcijas terapiju novēroja 1078 pacientiem, no kuriem 1018 bija randomizēti iekļauti rituksimaba balstterapijas saņemšanai (n = 505) vai novērošanai (n = 513). Abas ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz sākotnējiem raksturlielumiem un slimības statusu. Rituksimaba balstterapija ietvēra vienu rituksimaba infūziju 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 2 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divu gadu garumā.

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

Nozīmīgs ieguvums no balstterapijas ar rituksimabu tika konstatēts arī attiecībā uz sekundārajiem kritērijiem — dzīvildzi bez notikuma (*event-free survival*; EFS), laikam līdz nākamajai pretlimfomas terapijai (*time to next anti-lymphoma treatment*; TNLТ), laikam līdz nākamajai ķīmijterapijai (*time to next chemotherapy*; TNCT) un kopējam atbildes reakcijas rādītājam (*overall response rate*; ORR) primārajā analīzē (9. tabula).

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

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

	Primārā analīze (novērošanas mediāna: 25 mēneši)		Galīgā analīze (novērošanas mediāna: 9,0 gadi)	
	Novērošana N = 513	Rituksimabs N = 505	Novērošana N = 513	Rituksimabs N = 505
<b>Primārā efektivitāte</b> Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95 % TI) riska mazināšanās	NR	NR	4,06 gadi	10,49 gadi
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
	50 %		39 %	
<b>Sekundārā efektivitāte</b> Kopējā dzīvildze (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95 % TI) riska mazināšanās	NR	NR	NR	NR
	0,7246		0,7948	
	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
	11 %		-6 %	
Dzīvildze bez notikuma (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95 % TI) riska mazināšanās	38 mēneši	NR	4,04 gadi	9,25 gadi
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
	46 %		36 %	
TNLТ (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95 % TI) riska mazināšanās	NR	NR	6,11 gadi	NR
	0,0003		< 0,0001	
	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
	39 %		34 %	
TNCT (mediāna) <i>log-rank</i> p vērtība riska attiecība (95 % TI) riska mazināšanās	NR	NR	9,32 gadi	NR
	0,0011		0,0004	
	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
	40 %		39 %	

	Primārā analīze (novērošanas mediāna: 25 mēneši)		Galīgā analīze (novērošanas mediāna: 9,0 gadi)	
	Novērošana N = 513	Rituksimabs N = 505	Novērošana N = 513	Rituksimabs N = 505
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs* <i>Chi</i> kvadrāta testa <i>p</i> vērtība izredžu attiecība (95 % TI)	55 %  2,33 (1,73; 3,15)	74 %  < 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	61 %  2,43 (1,84; 3,22)	79 %  < 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR/CRu) rādītājs* <i>Chi</i> kvadrāta testa <i>p</i> vērtība izredžu attiecība (95 % TI)	48 %  2,21 (1,65; 2,94)	67 %  < 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	53 %  2,34 (1,80; 3,03)	67 %  < 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)

\* Balstterapijas/novērošanas beigās; galīgās analīzes rezultāti, pamatojoties uz 73 mēnešu novērošanas mediānu. NR: nav sasniegts klīnisko datu apkopošanas laiks (*not reached*), TNCT: laiks līdz nākamajai ķīmijterapijai; TNL: laiks līdz nākamajai pretilimfomas terapijai.

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

#### Recidivējoša/refraktāra folikulāra limfoma

Prospektīvā, atklātā, starptautiskā, daudzcentru, 3. fāzes pētījumā 465 pacienti ar recidivējošu/grūti ārstējamu folikulāru limfomu tika randomizēti pirmajā posmā indukcijas terapijai vai nu ar CHOP (ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu, prednizolonu; n = 231), vai rituksimabu un CHOP (R-CHOP, n = 234). Šīs divas terapijas grupas bija labi saskaņotas attiecībā uz sākotnējo raksturojumu un slimības stāvokli. Kopumā 334 pacienti, kas sasniedza pilnīgu vai daļēju remisiju pēc indukcijas terapijas, tika randomizēti otrajā posmā saņemt rituksimaba balstterapiju (n = 167) vai tikt novēroti (n = 167). Rituksimaba balstterapija ietvēra vienu infūziju ar rituksimaba devu 375 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, ko lietoja ik pēc 3 mēnešiem līdz slimības progresēšanai vai maksimāli divus gadus.

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

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

	CHOP	R-CHOP	<i>p</i> vērtība	Riska mazināšanās <sup>1)</sup>
<b>Primāra efektivitāte</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74 %	87 %	0,0003	na
CR <sup>2)</sup>	16 %	29 %	0,0005	na
PR <sup>2)</sup>	58 %	58 %	0,9449	na

<sup>1)</sup> rādītāji tika aprēķināti kā riska attiecības.

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

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

Pacientiem, kuri tika randomizēti pētījuma balstterapijas fāzē, vidējais novērošanas laiks bija 28 mēneši no randomizācijas balstterapijai. Balstterapija ar rituksimabu radīja klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu uzlabošanu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju – PFS (laiks no randomizācijas balstterapijai līdz recidīvam, slimības progresēšanai vai nāvei), salīdzinot ar tikai novērošanu

( $p < 0,0001$  *log rank* tests). Vidējais PFS bija 42,2 mēneši rituksimaba balstterapijas grupā, salīdzinot ar 14,3 mēnešiem novērošanas grupā. Izmantojot Cox regresijas analīzes, progresējošas slimības vai nāves risks samazinājās par 61 % ar rituksimaba balstterapiju, salīdzinot ar novērošanas grupu (95 % TI; 45–72 %). Pēc Kaplāna-Majjera aprēķinātais periods bez progresēšanas rādītājs pēc 12 mēnešiem bija 78 % rituksimaba balstterapijas grupā, salīdzinot ar 57 % novērošanas grupā. Kopējās dzīvildzes analīze apstiprināja nozīmīgu rituksimaba balstterapijas pārākumu pār novērošanas grupu ( $p = 0,0039$  *log rank* tests). Rituksimaba balstterapija samazināja nāves risku par 56 % (95 % TI; 22–75 %).

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

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

NR: netika sasniegts; <sup>a</sup>: attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR

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

#### Difūza lielo B šūnu nehodžkina limfoma pieaugušajiem

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

Efektivitātes galīgā analīzē ietvēra visus randomizētos pacientus (197 CHOP, 202 R-CHOP), un novērošanas mediāna ilgums bija 31 mēnesis. Abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz slimības sākotnējiem rādītājiem un slimības statusu. Galīgā analīze apstiprināja, ka R-CHOP terapija bija saistīta ar klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu dzīvildzes bez traucējuma palielināšanos (primārās efektivitātes rādītājs, kur par traucējumu uzskatīja nāvi, limfomas recidīvu vai progresēšanu vai jaunas pretlimfomas ārstēšanas uzsākšanu) ( $p = 0,0001$ ). Kaplāna Meijera dzīvildzes bez slimības

izpaušmēm vidējais rādītājs bija 35 mēneši R-CHOP terapijas grupā, salīdzinot ar 13 mēnešiem CHOP terapijas grupā; risks samazinājās par 41 %. Pēc 24 mēnešiem kopējās dzīvildzes rādītājs bija 68,2 % R-CHOP grupā, salīdzinot ar 57,4 % CHOP grupā. Turpmākā kopējās dzīvildzes analīze, kas tika veikta, pamatojoties uz 60 mēnešu novērošanas mediānu, apstiprināja R-CHOP priekšrocības, salīdzinot ar CHOP terapiju ( $p = 0,0071$ ); risks samazinājās par 32 %.

Visu sekundāro rādītāju (atbildes reakcijas rādītāji, dzīvildze bez progresēšanas, dzīvildze bez slimības, atbildes reakcijas ilgums) analīze apstiprināja R-CHOP efektivitāti, salīdzinot ar CHOP. Pilnīga atbildes reakcija pēc 8. cikla bija 76,2 % R-CHOP grupā un 62,4 % CHOP grupā ( $p = 0,0028$ ). Slimības progresēšanas risks samazinājās par 46 % un recidīva risks par 51 %. Visās pacientu apakšgrupās (dzimums, vecums, vecumam pielāgots Starptautiskais Prognostiskais indekss, Ann Arbor stadija, ECOG,  $\beta_2$  mikroglobulīns, LDH, albumīns, B simptomi, masīva slimība, ārpusmezglu lokalizācijas, kaulu smadzeņu iesaistīšanās) dzīvildzes bez slimības izpaušmēm un kopējās dzīvildzes riska rādītājs (R-CHOP, salīdzinot ar CHOP) bija attiecīgi mazāks par 0,83 un 0,95. R-CHOP bija saistīta ar slimības iznākuma uzlabošanu gan augsta, gan zema riska pacientiem atbilstoši vecumam pielāgotajam Starptautiskajam Prognostiskajam indeksam.

#### Klīniski laboratoriskās atrades

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

#### Hroniska limfocitāze (HLL)

Divos atklātos, randomizētos pētījumos kopumā 817 iepriekš neārstēti pacienti un 552 pacienti ar recidivējošu/rezistentu HLL pēc nejaušības principa saņēma vai nu FC ķīmijterapiju (fludarabīns 25 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīds 250 mg/m<sup>2</sup>, 1.–3. diena) ik pēc 4 nedēļām 6 ciklus, vai rituksimabu kombinācijā ar FC (R-FC). Pirmajā ciklā rituksimabu lietoja devā 375 mg/m<sup>2</sup> vienu dienu pirms ķīmijterapijas, bet katra nākamā cikla pirmajā dienā — devā 500 mg/m<sup>2</sup>. 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/rezistentas HLL pētījuma. Pavisam efektivitāte tika analizēta 810 pacientiem (403 R-FC, 407 FC) pirmās izvēles pētījumā (12a. un 12b. tabula) un 552 pacientiem (276 R-FC, 276 FC) recidivējošas/rezistentas slimības pētījumā (13. tabula).

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

#### **12a. tabula. HLL pirmās izvēles ārstēšana. Efektivitātes rezultātu pārskats ar rituksimabu plus FC salīdzinājumā ar FC monoterapiju – 48,1 mēnešu novērošanas mediāna**

Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Maijera vidējā laika līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	<i>Log rank p vērtība</i>	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kopējā dzīvildze	NR	NR	0,0319	27 %
Dzīvildze bez slimības izpaušmēm	31,3	51,8	< 0,0001	44 %



Efektivitātes raksturlielums	Kaplāna-Maijera vidējā laika līdz gadījumam (mēneši) rādītājs			Riska samazināšanās
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log rank p vērtība	
Atbildes reakcijas rādītājs (CR, nPR vai PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	NP
CR rādītājs	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	NP
Atbildes reakcijas ilgums*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Dzīvildze bez slimības(DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Laiks līdz jaunai ārstēšanai	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

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

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

\*\* : Attiecas tikai uz pacientiem, kas sasniedz CR.

### 12b. tabula. HLL pirmās izvēles ārstēšana

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecība atkarībā no Binē stadijas (ITT) – 48,1 mēnešu novērošanas mediāna

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

TI: ticamības intervāls.

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

### 13. tabula. Recidivējošas/rezistentas HLL ārstēšana – rituksimabs un FC, salīdzinot ar FC monoterapiju – efektivitātes rezultātu pārskats (25,3 mēnešu novērošanas mediāna)

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

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

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

\*\* : piemērojams tikai pacientiem, kas sasniedz CR.

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

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

#### Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem ar iepriekš neārstētu progresējušas stadijas CD20 pozitīvu DLBŠL/BL/BAL/BLL tika veikts daudzcentru, nemaskēts, randomizēts pētījums par tikai *Lymphome Malin B* (LMB) shēmas ķīmijterapiju (kortikosteroīdi, vinkristīns, ciklofosfamīds, metotreksāts lielā devā, citarabīns, doksorubicīns, etopozīds un trīs līdzekļu [metotreksāta/citarabīna/kortikosteroīda] intratekāla terapija) vai LMB ķīmijterapiju kombinācijā ar rituksimabu. Progresējusi slimības stadija tika definēta kā slimība III stadijā ar paaugstinātu LDH līmeni "B-high", LDH līmenis vairāk nekā divreiz augstāks par klīniskā noteikto augšējo normas robežu pieaugušajiem (> Nx2) vai jebkāda slimība IV stadijā, vai BAL. Pacienti tika randomizēti terapijai vai nu ar LMB ķīmijterapiju, vai ar sešām rituksimaba intravenozām infūzijām 375 mg/m<sup>2</sup> ƘVL devā kombinācijā ar LMB ķīmijterapiju (pa divām infūzijām katrā no abiem indukcijas terapijas kursiem un pa vienai infūzijai katrā no abiem konsolidācijas terapijas kursiem) atbilstoši LMB shēmai. Efektivitātes analīzē tika iekļauti dati par 328 randomizētiem pacientiem, no kuriem viens par 3 gadiem jaunāks pacients saņēma rituksimabu kombinācijā ar LMB ķīmijterapiju.

Demogrāfiskās un slimības īpašības pētījuma sākumā abās terapijas grupās – LMB (LMB ķīmijterapija) un R-LMB (LMB ķīmijterapija ar rituksimabu) – bija līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna LMB un R-LMB grupā bija attiecīgi 7 un 8 gadi. Abās terapijas grupās aptuveni puse pacientu atbilda B klasei (50,6 % LMB un 49,4 % R-LMB grupā), bet 39,6 % pacientu – C1 klasei, bet C3 klasē LMB un R-LMB grupā bija attiecīgi 9,8 % un 11,0 % pacientu. Saskaņā ar Mērfija (*Murphy*) klasifikāciju vairums pacientu bija vai nu ar BL III stadijā (45,7 % LMB un 43,3 % R-LMB grupā), vai arī ar BAL ar negatīvu atradi CNS (21,3 % LMB un 24,4 % R-LMB grupā). Mazāk nekā pusei pacientu (45,1 % abās terapijas grupās) slimība bija izplatījusies kaulu smadzenēs, un vairumam pacientu (72,6 % LMB un 73,2 % R-LMB grupā) slimība nebija skārusi CNS. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija EFS (dzīvildze bez notikuma iestāšanās), kur notikums tika definēts kā pirmais iestājies notikums no šāda saraksta: progresējoša slimība, recidīvs, sekundārs ļaundabīgs audzējs, jebkāda cēloņa izraisīta nāve vai atbildes reakcijas trūkums, ko pierāda dzīvotspējīgu šūnu atrade atlieku materiālā pēc otrā CYVE kursa. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS un CR (pilnīga remisija). Iepriekš paredzētā starpposma analīzē pēc novērošanas mediānas aptuveni 1 gada tika novērota klīniski būtiska primārā mērķa kritērija – ESF – uzlabošanās, un aplēstā 1 gada EFS sastopamība R-LMB grupā bija 94,2 % (95 % TI: 88,5–97,2 %), bet LMB grupā – 81,5 % (95 % TI: 73,0–87,8 %), savukārt koriģētā Koksā RA bija 0,33 (95 % TI: 0,14–0,79). Pēc NDMK (neatkarīgās datu monitorēšanas komitejas) ieteikuma, kas bija balstīts uz šiem rezultātiem, nejaušinātā iedalīšana grupās tika pārtraukta un LMB grupas pacientiem ļāva mainīt terapijas grupu un saņemt rituksimabu. Primārā efektivitātes analīze tika veikta par 328 randomizētiem pacientiem ar novērošanas mediānu 3,1 gads. Rezultāti ir norādīti 14. tabulā.

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

<b>Analīze</b>	<b>LMB (N = 164)</b>	<b>R-LMB (N = 164)</b>
<b>EFS</b>	28 notikumi	10 notikumi
	Vienpusēja <i>log-rank</i> testa p vērtība 0,0006	
	Koriģētā Koksā RA 0,32 (90 % TI: 0,17; 0,58)	

<b>3 gadu EFS sastopamība</b>	82,3 % (95 % TI: 75,7 %; 87,5 %)	93,9 % (95 % TI: 89,1 %; 96,7 %)
<b>OS</b>	20 nāves gadījumi	8 nāves gadījumi
	Vienpusēja <i>log-rank</i> testa p vērtība 0,0061	
	Koriģētā Koksas RA 0,36 (95 % TI: 0,16; 0,81)	
<b>3 gadu OS sastopamība</b>	87,3 % (95 % TI: 81,2 %; 91,6 %)	95,1 % (95 % TI: 90,5 %; 97,5 %)
<b>CR sastopamība</b>	93,6 % (95 % TI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % TI: 88,8 %; 97,2 %)

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

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

#### Klīniskā pieredze reimatoīdā artrīta gadījumā

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

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

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

#### *Slimības aktivitātes rezultāti*

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

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

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

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

<sup>†</sup> rezultāti 24. nedēļā.

Nozīmīga atšķirība no placebo + MTX primārajā definētajā laikā: <sup>\*\*\*</sup>p ≤ 0,0001.

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

#### *Rentgenogrāfiska atbildes reakcija*

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

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

**16. tabula. 1. pētījumā iegūtie rentgenogrāfisko izmeklējumu rezultāti pēc viena gada (mITT populācijā)**

	Placebo+MTX	Rituksimabs+MTX 2 x 1000 mg
<b>1. pētījums</b>	(n = 184)	(n = 273)
Vidējās izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli:		
Modificētais kopējais <i>Sharp</i> vērtējuma rādītājs	2,30	1,01*
Eroziju vērtējuma rādītājs	1,32	0,60*

	Placebo+MTX	Rituksimabs+MTX 2 x 1000 mg
<b>1. pētījums</b>	(n = 184)	(n = 273)
Locītavas spraugas sašaurināšanās vērtējuma rādītājs	0,98	0,41*
Pacientu daļa bez rentgenogrāfiski konstatētām izmaiņām	46 %	53 %, NN
Pacientu daļa bez erozīvām izmaiņām	52 %	60 %, NN

150 pacienti, kuri 1. pētījumā sākotnēji bija randomizēti placebo + MTX saņemšanai, viena gada laikā saņēma vismaz vienu RTK + MTX kursu. \*p < 0,05, \*\*p < 0,001. Saīsinājums: NN – nenozīmīgi.

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

#### *Uz fiziskajām funkcijām un dzīves kvalitāti attiecīgie rezultāti*

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

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

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

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

†Rezultāti 24. nedēļā.

Nozīmīga atšķirība no placebo primārajā definētajā laikā: \*p < 0,05, \*\*p < 0,001 \*\*\*p ≤ 0,0001. MKNA HAQ-DI ≥ 0,22, MKNA SF-36 FVV > 5,42, MKNA SF-36 GVV > 6,33.

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

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

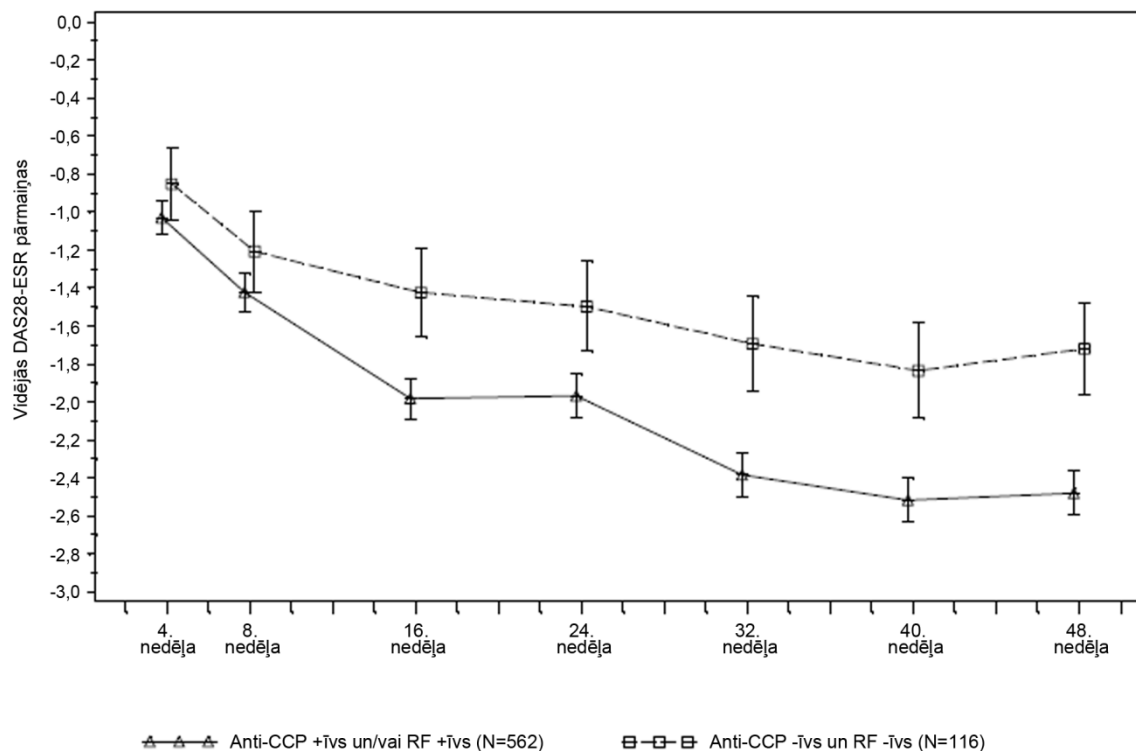
Efektivitāti raksturojošie rezultāti ar rituksimabu ārstētajiem pacientiem tika analizēti, pamatojoties uz autoantivielu statusu pirms terapijas sākuma. 24. nedēļā pacientiem, kuri terapijas sākumā bija seropozitīvi uz RF un/vai anti-CCP, salīdzinot ar seronegatīviem pacientiem, bija ievērojami lielāka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

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

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

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

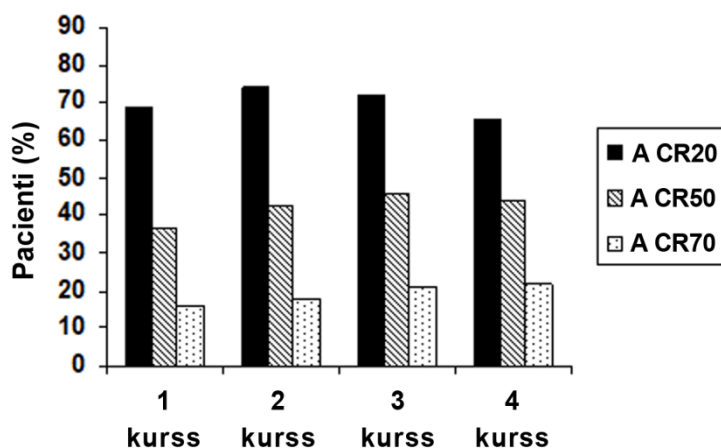
**1. attēls. DAS28-ESR rezultāta izmaiņas kopš terapijas sākuma atkarībā no autoantivielu statusa pirms terapijas sākuma**



### *Ilgtermiņa efektivitāte, izmantojot daudzkārtējus ārstēšanas kursus*

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

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



### Klīnisko laboratorisko izmeklējumu rezultāti

Klīniskajos pētījumos kopumā 392 no 3095 (12,7 %) pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija pozitīva ADA atrade pēc terapijas ar rituksimabu. Lielākai daļai pacientu ADA rašanās nebija saistīta ar klīniskā stāvokļa pasliktināšanos vai ar paaugstinātu reakcijas risku uz turpmākām infūzijām. ADA klātbūtne var būt saistīta ar reakcijas uz infūziju vai alerģiskas reakcijas pasliktināšanos pēc otrās infūzijas turpmākosursos.

### Pediātriskā populācija

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

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

#### Remisijas indukcija pieaugušajiem

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

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

Primārais mērķa rādītājs bija pilnīgas remisijas sasniegšana pēc sešiem mēnešiem, kas definēta kā Birminghamas Vaskulīta Aktivitātes skalas punktu skaits Vegenera granulomatozei (BVAS/WG) 0 un

glikokortikoīdu terapijas neizmantošana. Iepriekš noteiktā ārstēšanas atšķirības līdzvērtīguma robeža bija 20 %. Pētījums pierādīja, ka rituksimabs ir līdzvērtīgs ciklofosfamīdam attiecībā uz pilnīgu remisiju (CR) pēc sešiem mēnešiem (19. tabula).

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

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

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

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

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

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

#### *Pilnīga remisija pēc 12 un 18 mēnešiem*

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

#### *Laboratoriskās analīzes*

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

#### *Balstterapija pieaugušajiem*

Prospektīvā, daudzcentru, kontrolētā, nemaskētā pētījumā 117 pacienti (88 ar GPA, 24 ar MPA un 5 ar tikai nierēs lokalizētu, ar ANCA saistītu vaskulītu) slimības remisijas fāzē tika randomizēti grupās azatioprīna (59 pacienti) vai rituksimaba (58 pacienti) lietošanai. Pētījumā iekļautie pacienti bija



vecumā no 21 līdz 75 gadiem, un viņiem bija pirmreizēji diagnosticēta vai recidivējoša slimība pilnīgas remisijas fāzē pēc kombinētās terapijas ar glikokortikoidiem un pulsveida ciklofosfamīda devām. Vairumam pacientu diagnozes noteikšanas brīdī vai slimības gaitā bija pozitīva ANCA atrade; histoloģiski apstiprināts nekrotizējošs mazo asinsvadu vaskulīts ar GPA vai MPA klīnisko fenotipu vai tikai nierēs lokalizēts ar ANCA saistīts vaskulīts, vai abas diagnozes.

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

Visi pacienti tika novēroti līdz 28. mēnesim (10 vai 6 mēneši pēc pēdējās attiecīgi rituksimaba infūzijas vai azatioprīna devas). Visiem pacientiem, kuriem CD4+ T limfocītu skaits bija mazāks par 250/mm<sup>3</sup>, bija jāveic *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas profilakse.

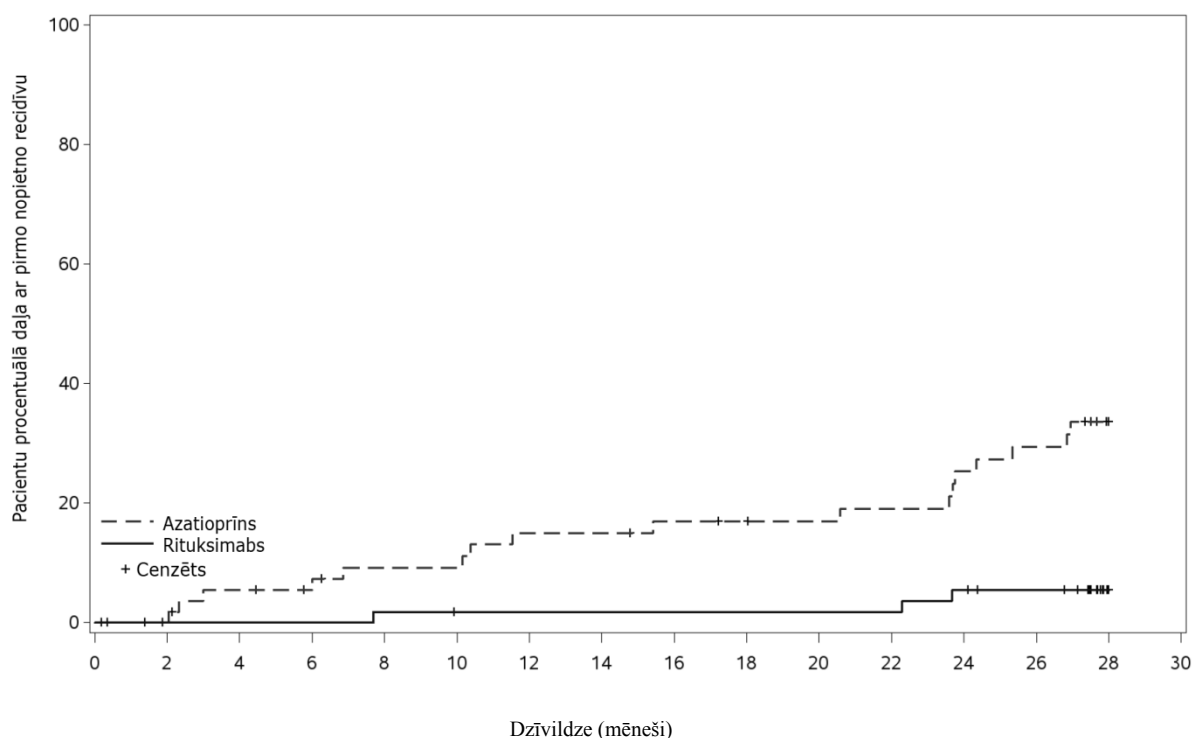
Primārā mērķa rādītājs bija nopietna recidīva rādītājs 28. mēnesī.

#### *Rezultāti*

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

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

### 3. attēls. Pirmā nopietnā recidīva kumulatīvā sastopamība laika gaitā



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

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

#### Laboratorisko izmeklējumu rezultāti

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

#### Pediātriskā populācija

##### Granulomatoze ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisks poliangiīts (MPA)

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

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

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

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

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

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

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

#### *Terapija novērošanas periodā*

Kopējā pētījuma periodā pacienti saņēma no 4 līdz 28 rituksimaba infūzijām (līdz 4,5 gadiem [53,8 mēnešiem] ilgi). Pacienti saņēma līdz 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 rituksimaba, aptuveni ik pēc 6 mēnešiem pēc pētnieka ieskatiem. Pavisam 17 no 25 pacientiem (68 %) 6. mēnesī vai pēc tā, līdz pētījuma vispārējai slēgšanai, saņēma papildu rituksimaba terapiju, 14 no šiem 17 pacientiem papildu rituksimaba terapiju saņēma laikā no 6. līdz 18. mēnesim.

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

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

18. mēnesis	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %
<p>* <i>PVAS</i> remisija tika definēta kā 0 punktu <i>PVAS</i> skalā un glikokortikoīda dienas deva, kas pakāpeniski samazināta līdz 0,2 mg/kg (vai 10 mg dienā – izvēloties mazāko vērtību), vērtēšanas brīdī.  <sup>a</sup>Efektivitātes rezultāti ir pētnieciski, un šo mērķa kritēriju novērtēšanai netika veikti formāli statistikas testi.  Rituksimaba terapija (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 infūzijas) līdz 6. mēnesim visiem pacientiem bija vienāda.  Terapija novērošanas periodā pēc 6. mēneša tika veikta pēc pētnieka ieskatiem.</p>		

#### *Laboratoriskie izmeklējumi*

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

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

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

#### *Pemphigus vulgaris (PV) ārstēšanas klīniskā pieredze*

##### PV 1. pētījums (pētījums ML22196)

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

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

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

##### *PV 1. pētījuma rezultāti*

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

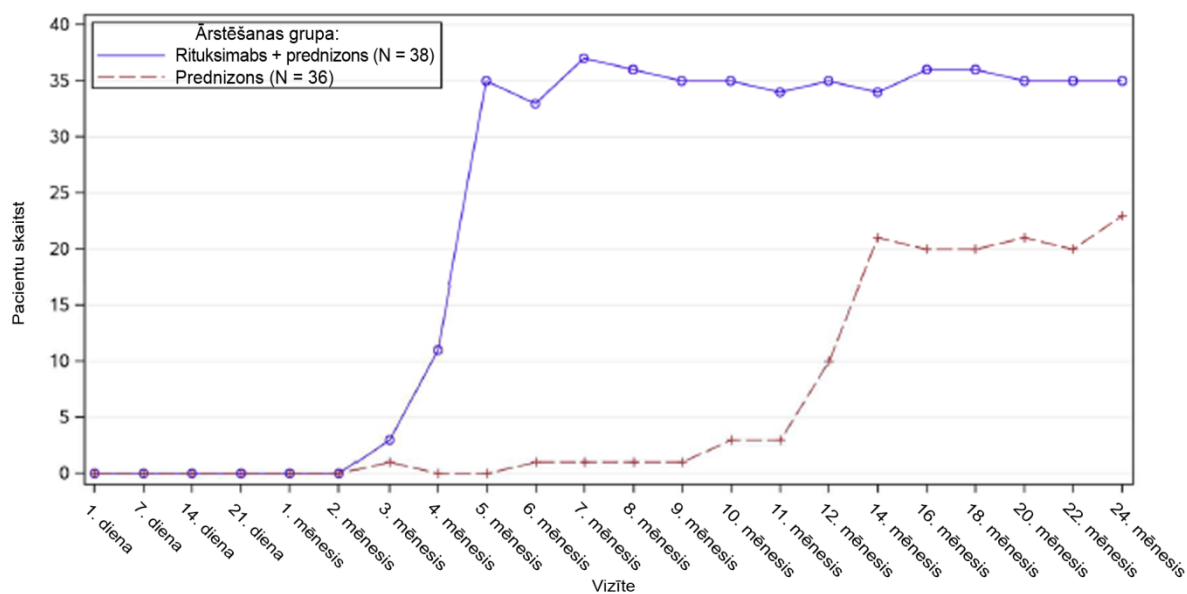
**22. tabula. To PV pacientu procentuālais skaits, kuriem 24. mēnesī bija panākta pilnīga remisija, vismaz divus mēnešus nelietojot kortikosteroīdu terapiju (ārstēt paredzēto pacientu populācijā – PV)**

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

<sup>a</sup> p vērtība iegūta Fišera eksakto vērtību testā ar p vidusintervāla korekciju  
<sup>b</sup> 95 % ticamības intervāls ir koriģēts Nūkombas (*Newcombe*) intervāls.

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

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



#### Post hoc retrospektīva laboratoriskā analīze

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

#### PV 2. pētījums (pētījums WA29330)

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

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

Primārais efektivitātes mērķis šajā pētījumā bija noteikt rituksimaba efektivitāti 52. nedēļā

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

#### *PV 2. pētījuma rezultāti*

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

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

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

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

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

#### *Glikokortikoīda iedarbība*

Perorāli lietotā kortikosteroīda kumulatīvā deva bija nozīmīgi mazāka pacientiem, kurus ārstēja ar rituksimabu. Prednizona kumulatīvās devas mediāna (minimums; maksimums) 52. nedēļā bija 2775 mg (450; 22 180) rituksimaba grupā un 4005 mg (900; 19 920) MMF grupā ( $p = 0,0005$ ).

#### *Slimības paasinājumi*

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

#### *Laboratoriskie izmeklējumi*

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Nehodžkina limfoma (NHL) pieaugušajiem

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

Rituksimaba 375 mg/m<sup>2</sup> deva intravenozas infūzijas veidā 4 reizes ar nedēļas starplaiku 203 pacientiem ar NHL, kas nebija saņēmuši rituksimabu, radīja vidējo C<sub>max</sub> pēc ceturtās infūzijas 486 µg/ml (77,5–996,6 µg/ml robežās). Rituksimabs bija nosakāms pacientu serumā 3–6 mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas.

Lietojot 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba intravenozas infūzijas veidā ar nedēļu ilgu starplaiku 8 reizes 37 pacientiem ar NHL, vidējā C<sub>max</sub> palielinājās pēc katras secīgas infūzijas, sākot no vidēji 243 µg/ml (16–582 µg/ml robežās) pēc pirmās infūzijas līdz 550 µg/ml (171–1177 µg/ml robežās) pēc astotās infūzijas.

Rituksimaba farmakokinētiskās īpašības, lietojot 6 infūzijas pa 375 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar 6 CHOP ķīmijterapijas cikliem, bija līdzīgas rituksimaba monoterapijā novērotām.

### DLBŠL/BL/BAL/BLL pediatriem pacientiem

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

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

FK dati pacientiem vecuma grupā no  $\geq 6$  mēnešiem līdz  $< 3$  gadiem nav pieejami, toties populācijas FK prognoze šajā vecuma grupā ļauj secināt, ka sistēmiskā iedarbība (AUC, C<sub>trough</sub>) ir līdzīga  $\geq 3$  gadu vecuma grupai (24. tabula). Mazāks sākotnējais audzēja lielums ir saistīts ar lielāku iedarbību mazāka no laika atkarīga klīrensa dēļ, tomēr sistēmiskās iedarbības rādītāji dažādu audzēju lielumiem bija efektīvas iedarbības robežās un bija pieņemams drošuma profils.

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

Vecuma grupa	≥ 6 mēneši līdz < 3 gadi	≥ 3 līdz < 12 gadi	≥ 12 līdz < 18 gadi
C <sub>pirms</sub> (µg/ml)	47,5 (0,01–179)	51,4 (0,00–182)	44,1 (0,00–149)
AUC <sub>1–4</sub> cikli (µg*dienā/ml)	13 501 (278–31070)	11 609 (135–31157)	11 467 (110–27066)

Rezultāti atspoguļoti kā mediānas rādītāji (min – maks); C<sub>pirms</sub> noteikts pirms 4. cikla devas.

HLL

Pirmajā ciklā intravenozās infūzijas veidā tika ievadīti 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, devu palielinot līdz 500 mg/m<sup>2</sup> katrā nākamā ciklā, kopā 5 devas kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu pacientiem ar HLL. Vidējā C<sub>max</sub> (N = 15) bija 408 µg/ml (97–764 µg/ml robežās) pēc piektās 500 mg/m<sup>2</sup> 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). Grupu farmakokinētiskas analīzes par vienādiem datiem deva līdzīgas vidējās vērtības sistēmiskam klīrensam un pusperiodam – attiecīgi 0,26 l dienā un 20,4 dienas. Grupu farmakokinētiskās analīzēs atklāja, ka ŅVL un dzimums bija nozīmīgākie saistītie kritēriji, lai izskaidrotu farmakokinētisko rādītāju atšķirības starp indivīdiem. Pēc pielāgošanas atbilstoši ŅVL vīriešiem bija lielāks izkļiedes tilpums un ātrāks klīrenss nekā sievietēm. No dzimuma atkarīgas farmakokinētikas atšķirības nav uzskatāmas par klīniski būtiskām un devas pielāgošana nav vajadzīga. Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar aknu vai nieru bojājumu.

Četru pētījumu laikā rituksimaba farmakokinētika ir vērtēta pēc divu 500 mg un 1000 mg lielu intravenozu devu ievadīšanas 1. un 15. dienā. Visu šo pētījumu laikā rituksimaba farmakokinētika ierobežotajā pētīto devu intervālā bija proporcionāla devas lielumam. Pēc pirmās 2 x 500 mg lielās devas infūzijas vidējā rituksimaba C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> bija par 16–19 % augstāka.

Rituksimaba farmakokinētika tika vērtēta pēc divām intravenozi 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 pusperiods bija 19 dienas (ievadot 2 x 500 mg lielu devu) un robežās no 21 līdz 22 dienām (ievadot 2 x 1000 mg lielu devu). Abu ārstēšanas ciklu laikā rituksimaba FK rādītāji bija līdzīgi.

Farmakokinētiskie (FK) rādītāji, salīdzinot ar ANF neatbilstoši reaģējošās grupās pēc tādas pašas devu shēmas (2 x 1000 mg intravenozi ar 2 nedēļu starplaiku) bija līdzīgi vidējai maksimālai koncentrācijai serumā 369 µg/ml un vidējam terminālam pusperiodam – 19,2 dienas.



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

### *Pieaugušo populācija*

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes datus 97 pacientiem ar GPA un MPA, kuri saņēma 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba 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). Maksimālā koncentrācija pirmo 180 dienu laikā (C<sub>max</sub>), minimālā koncentrācija 180. dienā (C180) un kumulatīvais laukums zem līknes 180 dienu laikā (AUC180) bija attiecīgi (mediāna [diapazons]) 372,6 (252,3–533,5) µg/ml, 2,1 (0–29,3) µg/ml un 10 302 (3653–21 874) µg/ml\*dienas. Rituksimaba FK rādītāji pieaugušiem pacientiem ar GPA un MPA šķiet līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

### *Pediātriskā populācija*

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

### *Pemphigus vulgaris*

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

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

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

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

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Rituksimabs ir izteikti specifisks CD20 antigēnam uz B šūnām. Toksicitātes pētījumi ar *Macaca* sugas pērtiņiem 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 pērtiņiem, lietoja līdz 100 mg/kg lielu devu (ārstēšana 20–50 grūtniecības dienās) un neatklāja rituksimaba toksisku ietekmi uz augli. Tomēr tika novērota no devas atkarīga farmakoloģiska B šūnu skaita samazināšanās augļa limfoidos orgānos, kas saglabājās pēc dzimšanas, un tai pievienojās IgG līmeņa samazināšanās 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 ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem. Specifiski pētījumi, lai noteiktu rituksimaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Vispārējās toksicitātes pētījumos ar *Macaca* pērtiņiem nenovēroja nevēlamu ietekmi uz tēviņu vai mātīšu reproduktīvās sistēmas orgāniem.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs citrāts (E331)  
Polisorbāts 80 (E433)  
Nātrijs hlorīds  
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai) (E524)  
Sālsskābe (pH pielāgošanai) (E507)  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Nav novērota nesaderība starp Rixathon un polivinilhlorīda vai polietilēna maisījumiem vai infūzijas sistēmām.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons  
3 gadi pie 2 °C – 8 °C.

Rixathon var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 7 dienas ilgu laika periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes sākotnēji norādīto derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja Rixathon nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Sagatavotās zāles

- Pēc aseptiskas atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda šķīdumu:  
9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām atšķaidīta Rixathon ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta:
  - 30 dienas 2 °C – 8 °C temperatūrā un pēc tam 24 stundas istabas temperatūrā ( $\leq 25$  °C) vai
  - 7 dienas temperatūrā līdz 30 °C, sargājot no gaismas.
- Pēc aseptiskas atšķaidīšanas ar glikozes šķīdumu:  
5 % glikozes šķīdumā atšķaidīta Rixathon ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā un pēc tam 12 stundas istabas temperatūrā ( $\leq 25$  °C).

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāievada nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C-8 °C temperatūrā, ja vien zāļu atšķaidīšana ir veikta, ievērojot kontrolētus un validētus aseptikas noteikumus.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērta flakona uzglabāšanas nosacījumus ārpus ledusskapja skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāšanas apstākļus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml flakons: caurspīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakons satur 100 mg rituksimaba 10 mililitros. Iepakojumā ir 2 vai 3 flakoni.

50 ml flakons: caurspīdīgs I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakons satur 500 mg rituksimaba 50 mililitros. Iepakojumā ir 1 vai 2 flakoni.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rixathon ir iepakots sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējas lietošanas flakonos. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Rixathon.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Rixathon 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/17/1185/001

EU/1/17/1185/002

Rixathon 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/17/1185/003

EU/1/17/1185/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 15. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 24. februāris

## **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 (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), 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. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
AUSTRIJA

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
VĀCIJA

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sandoz GmbH Schaftenau  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
AUSTRIJA

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovēnija

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 atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts 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**

#### Nehodžkina limfomas (NHL) un hroniskas limfoleikozes (HLL) indikācijām:

Visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Rixathon NHL un HLL ārstēšanai, ievadīšanas veida kļūdu riska mazināšanai saņem:

- informāciju par zālēm
- veselības aprūpes speciālista brīdinājuma karti attiecībā uz pareizu Rixathon lietošanu

Veselības aprūpes speciālista brīdnājuma karte attiecībā uz pareizu Rixathon lietošanu satur šādus galvenos elementus:

- informāciju, ka Rixathon is paredzēts tikai intravenozai ievadīšanai un ieteikumus, kā nodrošināt šo ievadīšanas veidu

#### Neonkoloģiskās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Rixathon nenonkoloģiskām indikācijām, saņem:

- informāciju par zālēm;
- izglītojošu materiālu ārstam;
- izglītojošu materiālu pacientam;
- pacienta brīdinājuma karti.

Pacienta brīdinājuma karte būs iekļauta iepakojumā.

Informācijā ārstiem par Rixathon neonkoloģiskām indikācijām jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- Rixathon infūzijas jāievada stingrā pieredzējuša ārsta uzraudzībā un telpā, kur nekavējoties pieejamas visas atdzīvināšanas iekārtas;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Rixathon 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, un informāciju par ar infūziju saistītām reakcijām;
- Rixathon lietošanas laikā un pēc tās pacientiem jākontrolē infekciju rašanās, īpaši PML;
- sīka informācija par PML risku, nepieciešamību savlaicīgi diagnosticēt PML un atbilstoši 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 izglītojošā materiālā par Rixathon jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- sīka 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.

Rixathon 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.

Izglītojošais materiāls veselības aprūpes speciālistam un izglītojošais materiāls pacientam ir jāapstiprina Latvijas Zāļu valsts aģentūrā. Ņemot vērā, ka pacienta brīdinājuma karte ir daļa no zāļu

informācijas ārējā iepakojumā, tās saturs tiks centralizēti apstiprināts visās ES/EEZ valodās bez nepieciešamības to papildus apstiprināt Latvijas Zāļu valsts aģentūrā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rixathon 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Rituximabum

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

1 flakons satur 10 mg/ml rituksimaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija citrāts, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām. Lai iegūtu sīkāku informāciju, skatīt instrukciju.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
100 mg / 10 ml

2 flakoni pa 10 ml

3 flakoni pa 10 ml

#### 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

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ne ilgāk par vienreizēju 7 dienu periodu, bet nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1185/001  
EU/1/17/1185/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rixathon 100 mg sterils koncentrāts  
Rituximabum  
Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 mg/10 ml

**6. CITA**

Informācija noņemamai uzlīmei

Rixathon 100 mg  
Rituximabum  
EXP  
Lot

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rixathon 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Rituximabum

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

1 flakons satur 10 mg/ml rituksimaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija citrāts, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām. Lai iegūtu sīkāku informāciju, skatīt instrukciju.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
500 mg / 50 ml

1 flakons pa 50 ml

2 flakoni pa 50 ml

#### 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

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ne ilgāk par vienreizēju 7 dienu periodu, bet nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1185/003  
EU/1/17/1185/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rixathon 500 mg sterils koncentrāts  
Rituximabum  
Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 mg / 50 ml

**6. CITA**

Informācija noņemamai uzlīmei

Rixathon 500 mg  
Rituximabum  
EXP  
Lot



## PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTES TEKSTS NEONKOLOĢISKIEM PACIENTIEM

### **Rixathon brīdinājuma karte pacientiem ar neonkoloģiskām slimībām**

#### **Kādēļ man šī karte ir izsniegta?**

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

- kas Jums jāzina pirms Rixathon lietošanas;
- kādas ir infekcijas pazīmes;
- kā rīkoties, ja šķiet, ka Jums rodas infekcija.

Uz tās aizmugurējās virsmas ir norādīts arī Jūsu vārds un Jūsu ārsta vārds un tālruna numurs.

#### **Kas man ar šo karti ir jā dara?**

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

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

#### **Kad es nedrīkstu lietot Rixathon?**

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

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

#### **Kādas ir infekcijas pazīmes?**

Raugieties, vai Jums nav radušās šādas iespējamās infekcijas pazīmes:

- drudzis vai pastāvīgs klepus;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- sāpes tad, ja nav savainojuma;
- vispārējs savārgums vai vājums.

**Ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.**

**Jums ir viņiem jāpastāsta arī par Rixathon lietošanu.**

### **Kas vēl man ir jāzina?**

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

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

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

#### **Kur es varu iegūt vairāk informācijas?**

Sīkāku informāciju skatīt Rixathon lietošanas instrukcijā.

#### **Terapijas sākuma datums un kontaktinformācija**

Pēdējās infūzijas datums: \_\_\_\_\_

Pirmās infūzijas datums: \_\_\_\_\_

Pacienta vārds: \_\_\_\_\_

Ārsta vārds: \_\_\_\_\_

Ārsta kontaktinformācija: \_\_\_\_\_

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

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

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**Rixathon 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai**

**Rixathon 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai**

Rituximabum

**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 medmāsi.
- 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 Rixathon un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rixathon lietošanas
3. Kā tiek ievadīts Rixathon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rixathon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Rixathon un kādam nolūkam tās lieto**

#### **Kas ir Rixathon**

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

#### **Kādam nolūkam Rixathon lieto**

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

##### **a) Nehodžkina limfomu**

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

Pieaugušajiem Rixathon var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko sauc par "ķīmijterapiju". Pieaugušiem pacientiem, kuriem šī terapija ir efektīva, Rixathon var lietot balstterapijā 2 gadus pēc sākotnējās terapijas pabeigšanas.

Bērniem un pusaudžiem rituksimabu lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju.

##### **b) Hronisku limfoleikozi (HLL)**

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

##### **c) Reimatoīdo artrītu**

Rixathon lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai. Reimatoīdais artrīts ir locītavu slimība. B limfocīti ir iesaistīti dažu simptomu, kas Jums ir, izraisīšanā. Rixathon lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai cilvēkiem, kuri jau ir izmēģinājuši dažas citas zāles, kas vai nu pārstāja darboties, nedarbojās pietiekami stipri vai izraisīja blakusparādības. Rixathon parasti lieto kopā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu.

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

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

#### **d) Granulomatozi ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisku poliangiītu (MPA)**

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

#### **e) *Pemphigus vulgaris (PV)***

Rixathon lieto, lai ārstētu pacientus ar vidēji smagu vai smagu vienkāršo pemfigu (PV). PV ir autoimūna sasilšana, kas izraisa sāpīgus pūšļus uz ādas, kā arī mutes dobuma, deguna, rīkles un dzimumorgānu klājaudiem.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Rixathon lietošanas**

### **Nelietojiet Rixathon šādos gadījumos:**

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

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jums tiek ievadīts Rixathon, pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja:

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

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

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

### **Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, granulomatoze ar poliangiītu (GPA), mikroskopisks poliangiīts (MPA) vai *pemphigus vulgaris (PV)*, pastāstiet ārstam arī:**

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

## **Bērni un pusaudži**

### *Nehodžkina limfoma*

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

### *Granulomatoze ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisks poliangiīts (MPA)*

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

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

## **Citas zāles un Rixathon**

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 Rixathon var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Bez tam citas zāles var ietekmēt Rixathon darbību.

Īpaši pastāstiet ārstam:

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

## **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 Rixathon var šķērsot placentu un ietekmēt Jūsu bērnu.

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

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

## **Rixathon satur nātriju**

Šīs zāles satur 52,6 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 10 ml flakonā un 263,2 mg nātrija katrā 50 ml flakonā.

Tas ir līdzvērtīgi 2,6 % (10 ml flakona gadījumā) un 13,2 % (50 ml flakona gadījumā) ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

### 3. Kā Rixathon tiek ievadīts

#### Kā Rixathon tiek ievadīts

Rixathon Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, kas ir pieredzējusi šādu zāļu ievadīšanā. Šo zāļu ievadīšanas laikā viņi Jūs stingri uzraudzīs. Tas nepieciešams gadījumā, ja Jums radīsies kādas blakusparādības. Rixathon Jums vienmēr tiks ievadīts "pilienu" veidā (ar intravenozu infūziju).

#### Zāles, kas tiek lietotas pirms katras Rixathon ievadīšanas reizes

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

#### Cik daudz un cik bieži Jums tiks ievadītas zāles

##### a) Ja Jums tiek ārstēta nehodžkina limfoma

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

##### b) Ja Jums tiek ārstēta hroniska limfocitāze (HLL)

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

##### c) Ja Jums tiek ārstēts reimatoīdais artrīts

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

##### d) Ja Jums ārstē granulomatozi ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisku poliangiītu (MPA)

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

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

##### e) Ja Jums ārstē pemphigus vulgaris (PV)

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

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

#### 4. Iespējamās blakusparādības

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

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

##### **Reakcijas uz infūziju**

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

**Nekavējoties pastāstiet personai, kas Jums veic infūziju**, ja Jums vai Jūsu bērnam rodas kādi no šiem simptomiem, jo infūziju var būt nepieciešams palēnināt vai pārtraukt. Jums var būt nepieciešama papildus ārstēšana, piemēram, prethistamīna 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 Rixathon.

##### **Infekcijas**

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

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

Rixathon lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties vieglāk.

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

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

##### **Ādas reakcijas**

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

**Citas blakusparādības ir šādas.**

##### **a) Ja Jums vai Jūsu bērnam tiek ārstēta nehodžkina limfoma (NHL) vai hroniska limfoleikoze (HLL)**

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

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

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

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

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

- asins recēšanas traucējumi, samazināta sarkano asins šūnu veidošanās un pastiprināta sarkano asins šūnu norādīšanās (aplastiskā hemolītiskā anēmija), pietūkuši vai palielināti limfmezgli;
- slikts garastāvoklis un intereses vai prieka zudums par parastajām 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 palielināts dažu veidu antivielu (tās sauc par imūnglobulīniem – IgM) līmenis asinīs, asins bioķīmiskā sastāva novirzes, ko izraisa vēža šūnu sabrukšana;
- roku un kāju nervu bojājums, sejas paralīze;
- sirds mazspēja;
- asinsvadu iekaisums, tai skaitā to asinsvadu iekaisums, kas izraisa ādas simptomus;
- elpošanas mazspēja;
- zarnas sienas bojājums (plīsums);
- smagi ādas bojājumi, kas izraisa pūšļu veidošanos uz ādas un var būt dzīvībai bīstami. Uz ādas vai gļotādām, piemēram, mutes dobumā, dzimumorgānu apvidū vai uz plakstiņiem, var rasties apsārtums, bieži kopā ar pūšļiem, kā arī var būt drudzis;
- nieru mazspēja;
- izteikta redzes pasliktināšanās.



Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

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

### **Bērni un pusaudži ar nehodžkina limfomu (NHL)**

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

#### **b) Ja Jums tiek ārstēts reimatoīdais artrīts**

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

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

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

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

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

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

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

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

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

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

Citas reti novērotas rituksimaba izraisītas blakusparādības ir samazināts leukocītu (neitrofilo), kas palīdz cīnīties pret infekcijām, skaits asinīs. Dažas infekcijas var būt smagas (lūdzu, skatiet informāciju par *infekcijām* šajā punktā).

**c) Ja Jums vai Jūsu bērnam ārstē granulomatozi ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisku poliangiītu (MPA)**

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

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

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

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

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

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

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

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

**Bērni un pusaudži ar granulomatozi ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisku poliangiītu (MPA)**

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

#### d) **Ja Jums ārstē *pemphigus vulgaris***

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

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

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

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

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

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

Rixathon var izraisīt arī ārsta veikto laboratorijas analīžu rezultātu pārmaiņas.

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

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām 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 Rixathon**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

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

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 7 dienas ilgu laika periodu, bet ne ilgāk kā pēc sākotnējā derīguma termiņa beigām. Šajā gadījumā nedrīkst ievietot zāles atpakaļ ledusskapī. Uz kastītes uzrakstiet jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu. Ja šīs zāles netika izlietotas līdz jaunā derīguma termiņa vai derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes, beigām, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais, tās jāiznīcina.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Rixathon satur

- Rixathon aktīvā viela ir rituksimabs.  
10 ml flakons satur 100 mg rituksimaba (10 mg/ml).  
50 ml flakons satur 500 mg rituksimaba (10 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs citrāts, polisorbāts 80, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds, sālsskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

### Rixathon ārējais izskats un iepakojums

Rixathon ir dzidrs, caurspīdīgs vai viegli iedzeltens šķīdums, kas pieejams koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai veidā (sterils koncentrāts).

10 ml flakons – iepakojumā ir 2 vai 3 flakoni.

50 ml flakons – iepakojumā ir 1 vai 2 flakoni.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austrija

### Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftebau  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovēnija

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvija filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 000 86 00

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 29 02

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

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

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

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