

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ruxience 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Ruxience 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ruxience 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Elke ml bevat 10 mg rituximab.  
Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg rituximab.

Ruxience 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Elke ml bevat 10 mg rituximab.  
Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg rituximab.

Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimeer murien/humaan monoklonaal antilichaam bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met humane IgG1 constante regio's en muriene lichte- en zware-keten variabele regio sequenties. Het antilichaam wordt geproduceerd door een zoogdier- (Chinese hamsterovarium) celsuspensiecultuur en gezuiverd door affiniteitschromatografie en ionenwisseling, inclusief specifieke virale inactivatie- en verwijderingsprocedures.

### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot licht bruinig-gele vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ruxience is geïndiceerd bij volwassenen voor de volgende indicaties:

#### Non-Hodgkin-lymfoom (NHL)

Ruxience is geïndiceerd voor de behandeling van nog niet eerder behandelde volwassen patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie.

Ruxience-onderhoudstherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met folliculair lymfoom die een respons vertonen op inductietherapie.

Ruxience-monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die resistent zijn tegen chemotherapie of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie.

Ruxience is in combinatie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) - chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD20-positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom.

Ruxience in combinatie met chemotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van pediatrische patiënten (leeftijd  $\geq 6$  maanden tot  $< 18$  jaar oud) met niet eerder behandeld gevorderd CD20-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), burkittlymfoom (BL)/burkittleukemie (rijpe B-cel acute leukemie (BAL)) of burkitt-achtig lymfoom (BLL).

#### Chronische lymfatische leukemie (CLL)

Ruxience is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met nog niet eerder behandelde en gerecidiveerde/refractaire CLL. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die eerder zijn behandeld met monoklonale antilichamen, waaronder rituximab, of patiënten die refractair waren voor eerdere behandeling met rituximab plus chemotherapie.

Zie rubriek 5.1 voor verdere informatie.

#### Reumatoïde artritis

Ruxience is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant zijn voor andere DMARD's (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, ziekteverloop beïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma), waaronder één of meer tumornecrosefactor (TNF) -remmende behandelingen.

Er is aangetoond dat Ruxience de progressiesnelheid van gewrichtsschade vermindert, zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek, en het fysiek functioneren verbetert wanneer het wordt gegeven in combinatie met methotrexaat.

#### Granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis

Ruxience is in combinatie met glucocorticoïden geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (ziekte van Wegener) (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA).

Ruxience is, in combinatie met glucocorticoïden, geïndiceerd voor de inductie van remissie bij pediatrische patiënten (leeftijd  $\geq 2$  tot  $< 18$  jaar) met ernstige actieve GPA (ziekte van Wegener) en MPA.

#### Pemphigus vulgaris

Ruxience is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige pemphigus vulgaris (PV).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Ruxience dient te worden toegediend onder nauwlettend toezicht van een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

## Premedicatie en profylactische medicatie

Voorafgaand aan elke toediening van Ruxience dient altijd premedicatie bestaande uit een antipyreticum en een antihistaminicum, bijv. paracetamol en difenhydramine, te worden gegeven.

Bij volwassen patiënten met non-Hodgkin-lymfoom en CLL dient premedicatie met glucocorticoïden te worden overwogen indien Ruxience niet wordt toegediend in combinatie met chemotherapie die glucocorticoïden bevat.

Bij pediatrie patiënten met non-Hodgkinlymfoom moet premedicatie met paracetamol en H1-antihistaminica (difenhydramine of equivalent) 30-60 minuten voor de start van de infusie met Ruxience worden toegediend. Daarnaast moet prednison gegeven worden zoals aangegeven in tabel 1.

Profylaxe bestaand uit adequate hydratatie en toediening van uricostatica, te starten 48 uur voorafgaand aan de start van de behandeling, wordt aanbevolen bij CLL-patiënten ter verlaging van het risico op tumorlyssyndroom. Bij CLL-patiënten met een lymfocytenaantal  $>25 \times 10^9/l$  wordt aanbevolen om prednison/prednisolon 100 mg intraveneus kort voor de infusie van Ruxience toe te dienen ter vermindering van het aantal en de ernst van acute infusiereacties en/of het cytokinenvrijgavesyndroom.

Bij patiënten met reumatoïde artritis, GPA of MPA, of pemphigus vulgaris, dient de premedicatie met 100 mg intraveneuze methylprednisolon 30 minuten vóór elke infusie met Ruxience te zijn afgerond, om de incidentie en de ernst van infusiegerelateerde reacties (*infusion-related reactions*, IRR's) te verminderen.

Bij volwassen patiënten met GPA of MPA wordt aanbevolen om, voorafgaand aan de eerste infusie van Ruxience, intraveneus methylprednisolon toe te dienen gedurende 1 tot 3 dagen met een dosering van 1.000 mg per dag (de laatste dosis methylprednisolon kan op dezelfde dag worden toegediend als de eerste infusie van Ruxience). Dit dient te worden gevolgd door 1 mg/kg/dag oraal prednison (maximaal 80 mg/dag en zo snel mogelijk afbouwen op basis van de klinische behoefte) gedurende en na de 4-weekse inductiekuur met Ruxience.

Profylaxe van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PJP) wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met GPA/MPA of PV gedurende en na behandeling met Ruxience, indien van toepassing volgens de lokale richtlijnen voor de klinische praktijk.

### *Pediatrie patiënten*

Bij pediatrie patiënten met GPA of MPA moeten voorafgaand aan de eerste intraveneuze infusie met Ruxience eerst drie dagelijkse doseringen van 30 mg/kg/dag (niet meer dan 1 g/dag) methylprednisolon intraveneus worden gegeven om ernstige vasculitisverschijnselen te behandelen. Er mogen maximaal drie extra dagelijkse doseringen van 30 mg/kg methylprednisolon intraveneus worden gegeven voorafgaand aan de eerste Ruxience-infusie.

Na voltooiing van de intraveneuze toediening van methylprednisolon moeten patiënten 1 mg/kg/dag (niet meer dan 60 mg/dag) prednison oraal ontvangen en dit zo snel mogelijk afbouwen indien klinisch noodzakelijk (zie rubriek 5.1).

Profylaxe voor *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PJP) wordt aanbevolen bij pediatrie patiënten met GPA of MPA tijdens en na behandeling met Ruxience, indien van toepassing.

## Dosering

Het is van belang de etiketten van de geneesmiddelen te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste farmaceutische vorm aan de patiënt wordt toegediend, zoals voorgeschreven.

## Non-Hodgkin-lymfoom

### *Folliculair non-Hodgkin-lymfoom*

#### Combinatiebehandeling

De aanbevolen dosering van Ruxience in combinatie met chemotherapie voor inductiebehandeling van patiënten met nog niet eerder behandeld of gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom is: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte per cyclus, gedurende maximaal 8 cycli.

Ruxience dient te worden toegediend op dag 1 van elke chemotherapiecyclus, na intraveneuze toediening van de glucocorticoïdencomponent van de chemotherapie indien dit van toepassing is.

#### Onderhoudsbehandeling

- Niet eerder behandeld folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering van Ruxience gebruikt als onderhoudsbehandeling voor patiënten met nog niet eerder behandeld folliculair lymfoom die een respons hebben vertoond op de inductiebehandeling is: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte om de 2 maanden (beginnend 2 maanden na de laatste dosis van de inductiebehandeling) tot progressie van de ziekte of gedurende een maximale periode van 2 jaar (12 infusies in totaal).

- Gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering van Ruxience gebruikt als onderhoudsbehandeling voor patiënten met gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom die een respons hebben vertoond op de inductiebehandeling is: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte om de 3 maanden (beginnend 3 maanden na de laatste dosis van de inductiebehandeling) tot progressie van de ziekte of gedurende een maximale periode van 2 jaar (8 infusies in totaal).

#### Monotherapie

- Gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering van Ruxience als monotherapie gebruikt als inductiebehandeling voor volwassen patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die resistent zijn tegen chemotherapie of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie, is: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, toegediend als intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende 4 weken.

Voor herbehandeling met Ruxience-monotherapie voor patiënten die reageerden op eerdere behandeling met rituximab als monotherapie voor gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom, is de aanbevolen dosering: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, toegediend als intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende 4 weken (zie rubriek 5.1).

### *Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen*

Ruxience dient te worden gebruikt in combinatie met CHOP-chemotherapie. De aanbevolen dosering is 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, toegediend op dag 1 van elke chemotherapiecyclus gedurende 8 cycli na intraveneuze infusie van de glucocorticoïdencomponent van CHOP. De veiligheid en werkzaamheid van rituximab zijn niet vastgesteld in combinatie met andere chemotherapieën bij diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom.

## Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Er worden geen dosisverlagingen van Ruxience aanbevolen. Wanneer Ruxience in combinatie met chemotherapie wordt toegediend, dienen de standaarddosisverlagingen voor de chemotherapeutica te worden toegepast.

## Chronische lymfatische leukemie

De aanbevolen dosering van Ruxience in combinatie met chemotherapie voor nog niet eerder behandelde en gerecidiveerde/refractaire patiënten is 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte toegediend op

dag 0 van de eerste behandelingscyclus gevolgd door 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte toegediend op dag 1 van elke volgende cyclus gedurende 6 cycli in totaal. De chemotherapie dient te worden toegediend na infusie van Ruxience.

### Reumatoïde artritis

Patiënten die met Ruxience worden behandeld, dienen bij elke infusie de waarschuwingskaart voor patiënten te ontvangen.

Een kuur met Ruxience bestaat uit twee intraveneuze infusies van 1.000 mg. De aanbevolen dosering van Ruxience is 1.000 mg via intraveneuze infusie gevolgd door een tweede intraveneuze infusie van 1.000 mg twee weken later.

De noodzaak van vervolgcuren dient 24 weken na de voorgaande kuur te worden beoordeeld. Herbehandeling dient te worden gegeven op het moment dat restziekteactiviteit blijft bestaan. In andere gevallen dient herbehandeling te worden uitgesteld totdat de ziekteactiviteit terugkeert.

Beschikbare gegevens wijzen erop dat klinische respons gewoonlijk wordt bereikt binnen 16 tot 24 weken na een eerste behandelingskuur. Het voortzetten van de behandeling dient zorgvuldig in overweging te worden genomen bij patiënten die in die periode geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel vertonen.

### Granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

Patiënten die met Ruxience worden behandeld, dienen bij elke infusie de waarschuwingskaart voor patiënten te ontvangen.

#### *Inductie van remissie bij volwassenen*

De aanbevolen dosering van Ruxience voor de inductie van remissie bij volwassen patiënten met GPA en MPA is 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, toegediend via een intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende 4 weken (4 infusies in totaal).

#### *Onderhoudsbehandeling bij volwassenen*

Na inductie van remissie met Ruxience dient de onderhoudsbehandeling bij volwassenen met GPA en MPA niet eerder dan 16 weken na de laatste Ruxience-infusie te worden gestart.

Na inductie van remissie met een andere standaardbehandeling met immunosuppressiva dient de onderhoudsbehandeling met Ruxience te worden gestart in de 4 weken na remissie van de ziekte.

Ruxience dient te worden toegediend als twee intraveneuze infusies van 500 mg met een tussenperiode van twee weken, gevolgd door een intraveneuze infusie van 500 mg om de 6 maanden daarna. Patiënten dienen Ruxience te krijgen gedurende ten minste 24 maanden na het bereiken van remissie (afwezigheid van klinische verschijnselen en symptomen). Bij patiënten die mogelijk een hoger risico op een recidief hebben, dienen artsen een langere duur van onderhoudsbehandeling met Ruxience te overwegen tot maximaal 5 jaar.

### Pemphigus vulgaris

Patiënten die met Ruxience worden behandeld, dienen bij elke infusie de waarschuwingskaart voor patiënten te ontvangen.

De aanbevolen dosering van Ruxience voor de behandeling van pemphigus vulgaris is 1.000 mg toegediend als intraveneuze infusie gevolgd door een tweede intraveneuze infusie van 1.000 mg twee weken later, in combinatie met een geleidelijk afbouwende glucocorticoïdenkuur.

### *Onderhoudsbehandeling*

Een intraveneuze infusie van 500 mg dient te worden toegediend als onderhoud na 12 en 18 maanden, en daarna om de 6 maanden indien nodig, gebaseerd op een klinische beoordeling.

### *Behandeling van recidief*

Bij een recidief kunnen patiënten 1.000 mg intraveneus toegediend krijgen. Gebaseerd op een klinische beoordeling dient de medische zorgverlener het hervatten of verhogen van de glucocorticoidendosis van de patiënt te overwegen.

Volgende infusies mogen niet eerder dan 16 weken na de vorige infusie toegediend worden.

### Speciale populaties

#### *Pediatrische patiënten*

#### Non-Hodgkinlymfoom

Ruxience moet bij pediatrische patiënten van  $\geq 6$  maanden tot  $< 18$  jaar oud met niet eerder behandeld gevorderd CD20-positief DLBCL/BL/BAL/BLL gebruikt worden in combinatie met systemische *Lymfome Malin B* (LMB) chemotherapie (zie tabel 1 en 2). De aanbevolen dosering van Ruxience is 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, toegediend via intraveneuze infusie. Er zijn geen dosisaanpassingen van Ruxience nodig, behalve die vanwege lichaamsoppervlak.

De veiligheid en werkzaamheid van rituximab bij pediatrische patiënten van  $\geq 6$  maanden tot  $< 18$  jaar oud zijn niet vastgesteld voor andere indicaties dan niet eerder behandeld gevorderd CD20-positief DLBCL/BL/BAL/BL. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 3 jaar. Zie rubriek 5.1 voor verdere informatie.

Ruxience mag niet gebruikt worden bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot  $< 6$  maanden met CD20-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom (zie rubriek 5.1).

**Tabel 1 Dosering van Ruxience bij non-Hodgkinlymfoom bij pediatrische patiënten**

<b>Cyclus</b>	<b>Dag van behandeling</b>	<b>Toedieningsinformatie</b>
Prefase (COP)	Er wordt geen Ruxience gegeven	-
Inductiekuur 1 (COPDAM1)	Dag -2 (komt overeen met dag 6 van de prefase) 1 <sup>e</sup> Ruxience-infusie	Tijdens de 1 <sup>e</sup> inductiekuur wordt prednison gegeven als onderdeel van de chemotherapie en moet toegediend worden voorafgaand aan Ruxience.
	Dag 1 2 <sup>e</sup> Ruxience-infusie	Ruxience wordt 48 uur na de eerste Ruxience-infusie gegeven.
Inductiekuur 2 (COPDAM2)	Dag -2 3 <sup>e</sup> Ruxience-infusie	In de 2 <sup>e</sup> inductiekuur wordt prednison niet gegeven op moment van toediening van Ruxience.
	Dag 1 4 <sup>e</sup> Ruxience-infusie	Ruxience wordt 48 uur na de 3 <sup>e</sup> Ruxience-infusie gegeven.
Consolidatiekuur 1 (CYM/CYVE)	Dag 1 5 <sup>e</sup> Ruxience-infusie	Prednison wordt niet gegeven op moment van toediening van Ruxience.
Consolidatiekuur 2 (CYM/CYVE)	Dag 1 6 <sup>e</sup> Ruxience-infusie	Prednison wordt niet gegeven op moment van toediening van Ruxience.

Cyclus	Dag van behandeling	Toedieningsinformatie
Onderhoudskuur 1 (M1)	Dag 25 tot 28 van consolidatiekuur 2 (CYVE) Er wordt geen Ruxience gegeven	Start op het moment dat de perifere aantallen hersteld zijn na consolidatiekuur 2 (CYVE) met een ANC > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l en bloedplaatjes > 100 x 10 <sup>9</sup> /l
Onderhoudskuur 2 (M2)	Dag 28 van onderhoudskuur 1 (M1) Er wordt geen Ruxience gegeven	-

ANC = absoluut neutrofielen aantal; COP = Cyclofosfamide, Vincristine, Prednison; COPDAM = Cyclofosfamide, Vincristine, Prednisolon, Doxorubicine, Methotrexaat; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexaat; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)

**Tabel 2 Behandelplan voor non-Hodgkinlymfoom bij pediatrische patiënten: chemotherapie gelijktijdig met Ruxience**

Behandelplan	Patiënt stadiëring	Toedieningsinformatie
Groep B	Stadium III met verhoogd LDH (> N x 2), Stadium IV CZS-negatief	Prefase gevolgd door 4 kuren: 2 inductiekuren (COPDAM) met HDMTX 3 g/m <sup>2</sup> en 2 consolidatiekuren (CYM)
Groep C	Groep C1: BAL CZS-negatief, stadium IV & BAL CZS-positief en CSF-negatief Groep C3: BAL CSF positief, stadium IV CSF-positief	Prefase gevolgd door 6 kuren: 2 inductiekuren (COPDAM) met HDMTX 8 g/m <sup>2</sup> , 2 consolidatiekuren (CYVE) en 2 onderhoudskuren (M1 en M2)
Opeenvolgende kuren moeten zo snel mogelijk gegeven worden als het bloedbeeld hersteld is en de conditie van de patiënt het toelaat, behalve voor de onderhoudskuren die met een interval van 28 dagen gegeven worden.		
BAL = burkittleukemie (rijpe B-cel acute leukemie); CSF = cerebrospinale vloeistof; CZS = centraal zenuwstelsel; HDMTX = hooggedoseerd methotrexaat; LDH = lactaatdehydrogenase		

### Granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

#### Inductie van remissie

De aanbevolen dosering van Ruxience voor de inductie van remissie bij pediatrische patiënten met ernstige actieve GPA of MPA is 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, toegediend via een intraveneuze infusie eenmaal per 4 weken.

De veiligheid en werkzaamheid van Ruxience bij pediatrische patiënten (leeftijd ≥ 2 tot < 18 jaar) zijn niet vastgesteld voor andere indicaties dan ernstige actieve GPA of MPA.

Ruxience mag niet gebruikt worden bij patiënten jonger dan 2 jaar oud met ernstige actieve GPA of MPA, aangezien er een mogelijkheid is op een ontoereikende immuunrespons tegen vaccinaties die kinderen krijgen voor de gebruikelijke, met vaccinatie te voorkomen, kinderziekten (zoals mazelen, bof, rubella en poliomyelitis) (zie rubriek 5.1).

#### Ouderen

Voor oudere patiënten (leeftijd >65 jaar) is geen dosisaanpassing nodig.

#### Wijze van toediening

De bereide Ruxience-oplossing dient te worden toegediend als infusie via een intraveneuze lijn, uitsluitend bestemd voor de toediening van Ruxience. De bereide infusieoplossing dient niet te worden toegediend als intraveneuze injectie of bolus.



De patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op het ontstaan van het cytokinenvrijgavesyndroom (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die aanwijzingen voor ernstige reacties ontwikkelen, met name ernstige dyspneu, bronchospasme of hypoxie, dient de infusie onmiddellijk te worden onderbroken. Patiënten met non-Hodgkin-lymfoom dienen dan onderzocht te worden op aanwijzingen voor het tumorlysisyndroom, waarbij inbegrepen relevante laboratoriumtests, en op pulmonale infiltratie, door middel van röntgenonderzoek van de thorax. Bij alle patiënten dient de infusie niet te worden hervat voordat alle symptomen volledig zijn verdwenen, en zowel de laboratoriumwaarden als de thoraxfoto's weer een normaal beeld geven. Op dat moment kan de infusie hervat worden, aanvankelijk met niet meer dan de helft van de voorgaande infusiesnelheid. Indien dezelfde ernstige bijwerkingen voor de tweede keer optreden, dient de beslissing om de behandeling te stoppen van geval tot geval serieus overwogen te worden.

Milde of matige infusiegerelateerde reacties (IRR's) (zie rubriek 4.8) reageren gewoonlijk op een verlaging van de infusiesnelheid. De infusiesnelheid kan weer verhoogd worden na verbetering van de symptomen.

#### Eerste infusie

De aanbevolen initiële infusiesnelheid is 50 mg/uur; na de eerste 30 minuten kan de snelheid om de 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur.

#### Volgende infusies

##### *Alle indicaties*

Volgende doses met Ruxience kunnen worden geïnfundeerd met een initiële snelheid van 100 mg/uur, en de snelheid kan om de 30 minuten worden verhoogd in stappen van 100 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur.

##### *Pediatrische patiënten – non-Hodgkinlymfoom*

#### Eerste infusie

De aanbevolen initiële infusiesnelheid is 0,5 mg/kg/uur (maximum 50 mg/uur); dit kan elke 30 minuten verhoogd worden met 0,5 mg/kg/uur als er geen sprake is van overgevoeligheid of infusiegerelateerde symptomen, tot een maximum van 400 mg/uur.

#### Volgende infusies

Volgende doseringen van Ruxience kunnen worden gestart met een snelheid van 1 mg/kg/uur (maximum 50 mg/uur); dit kan elke 30 minuten verhoogd worden met 1 mg/kg/uur tot een maximum van 400 mg/uur.

##### *Alleen bij reumatoïde artritis*

#### Alternatief, sneller infusieschema voor vervolginfusies

Indien patiënten bij hun eerste infusie of daaropvolgende infusies van een dosis van 1.000 mg Ruxience, toegediend volgens het standaardinfusieschema, geen ernstige infusiegerelateerde reactie hebben gehad, kan een snellere infusie worden gegeven voor de tweede en de volgende infusies, waarbij gebruik wordt gemaakt van dezelfde concentratie (4 mg/ml in een volume van 250 ml) als bij voorgaande infusies. Begin met een snelheid van 250 mg/uur gedurende de eerste 30 minuten en daarna 600 mg/uur gedurende de volgende 90 minuten. Als snellere infusie wordt verdragen, kan dit infusieschema ook worden gebruikt voor daaropvolgende infusies.

Patiënten die een klinisch significante cardiovasculaire aandoening hebben, waaronder aritmieën, of patiënten die eerder een ernstige infusiereactie hebben gehad op een behandeling met biologicals of op rituximab, dienen de snellere infusie niet toegediend te krijgen.

### **4.3 Contra-indicaties**

#### Contra-indicaties voor gebruik bij non-Hodgkin-lymfoom en chronische lymfatische leukemie

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor muriene eiwitten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Patiënten in een ernstig immuungecompromitteerde toestand.

#### Contra-indicaties voor gebruik bij reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis, microscopische polyangiitis en pemphigus vulgaris

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor muriene eiwitten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Patiënten in een ernstig immuungecompromitteerde toestand.

Ernstig hartfalen (New York Heart Association klasse IV) of ernstige, ongecontroleerde cardiale aandoeningen (zie rubriek 4.4 betreffende andere cardiovasculaire aandoeningen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Alle patiënten die met Ruxience behandeld worden voor reumatoïde artritis, GPA, MPA of pemphigus vulgaris, dienen bij elke infusie de waarschuwingskaart voor patiënten te ontvangen. De waarschuwingskaart bevat voor patiënten belangrijke veiligheidsinformatie betreffende een mogelijk verhoogd risico op infecties, waaronder progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Zeer zeldzame gevallen van fatale PML zijn gemeld na gebruik van rituximab. Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op nieuwe of verslechterende neurologische symptomen of tekenen die mogelijk op PML kunnen wijzen. Indien PML wordt vermoed, moet verdere toediening worden onderbroken totdat PML is uitgesloten. De arts dient de patiënt te evalueren om te bepalen of de symptomen een aanwijzing zijn voor neurologische disfunctie, en indien dit zo is of deze symptomen mogelijk wijzen op PML. Indien klinisch aangewezen, dient een neuroloog te worden geraadpleegd.

Indien er twijfel bestaat, dient nadere evaluatie, waaronder een MRI-scan, bij voorkeur met contrast, testen van de cerebrospinale vloeistof (CSF) op JC viraal DNA en herhaalde neurologische onderzoeken, te worden overwogen.

De arts dient in het bijzonder alert te zijn op symptomen die mogelijk op PML wijzen, maar die de patiënt zelf niet opmerkt (bijv. cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen). Patiënten

dienen tevens geadviseerd te worden om hun partner of zorgverleners over hun behandeling te informeren, aangezien deze personen symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.

Indien de patiënt PML ontwikkelt, moet de toediening van Ruxience permanent worden gestaakt.

Na herstel van het immuunsysteem bij immuungecompromitteerde patiënten met PML werd stabilisatie of verbetering waargenomen. Het blijft onbekend of vroege detectie van PML en onderbreking van behandeling met rituximab kan leiden tot vergelijkbare stabilisatie of verbetering.

### Non-Hodgkin-lymfoom en chronische lymfatische leukemie

#### *Infusiegerelateerde reacties*

Rituximab wordt in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties, die gerelateerd kunnen zijn aan het vrijkomen van cytokinen en/of andere chemische mediators. Het is mogelijk dat het cytokinenvrijgavesyndroom klinisch niet te onderscheiden is van acute overgevoeligheidsreacties.

Deze verzameling van reacties, waaronder het cytokinenvrijgavesyndroom, het tumorlyssyndroom en anafylactische reacties en overgevoeligheidsreacties, wordt hieronder beschreven.

Ernstige infusiegerelateerde reacties met een fatale afloop zijn gemeld tijdens postmarketinggebruik van de intraveneuze vorm van rituximab, waarbij de aanvang van deze reacties varieerde van 30 minuten tot 2 uur na het starten van de intraveneuze infusie van rituximab. Deze reacties werden gekenmerkt door pulmonale voorvallen en in sommige gevallen was er sprake van snelle lysis van de tumor en waren er kenmerken van het tumorlyssyndroom naast koorts, koude rillingen, rigor, hypotensie, urticaria, angio-oedeem en andere symptomen (zie rubriek 4.8).

Ernstig cytokinenvrijgavesyndroom wordt gekenmerkt door ernstige dyspneu, vaak gepaard gaand met bronchospasme en hypoxie, naast koorts, koude rillingen, rigor, urticaria en angio-oedeem. Dit syndroom kan samengaan met sommige kenmerken van het tumorlyssyndroom zoals hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie, acuut nierfalen, verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH) en kan gepaard gaan met acute ademhalingsinsufficiëntie en overlijden. De acute ademhalingsinsufficiëntie kan samengaan met voorvallen zoals pulmonale interstitiële infiltratie of oedeem, zichtbaar op een röntgenfoto van de thorax. Dit syndroom manifesteert zich veelal binnen één of twee uur na het begin van de eerste infusie. Bij patiënten met longinsufficiëntie in de voorgeschiedenis of met pulmonale tumorinfiltratie kan een groter risico op een slechte afloop bestaan en deze patiënten dienen met grotere voorzichtigheid behandeld te worden. Bij patiënten bij wie ernstig cytokinenvrijgavesyndroom ontstaat, dient de infusie onmiddellijk te worden onderbroken (zie rubriek 4.2) en een agressieve symptomatische behandeling te worden toegepast. Omdat aanvankelijke verbetering van de klinische symptomen gevolgd kan worden door verslechtering, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd totdat tumorlyssyndroom en pulmonale infiltratie zijn verdwenen of uitgesloten. Verdere behandeling van patiënten na volledige verdwijning van de tekenen en symptomen heeft zelden geleid tot een herhaald optreden van ernstig cytokinenvrijgavesyndroom.

Patiënten met een hoge tumorlast of een groot aantal ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) circulerende maligne cellen, zoals patiënten met CLL, bij wie een hoger risico op met name ernstig cytokinenvrijgavesyndroom aanwezig kan zijn, dienen met uiterste voorzichtigheid behandeld te worden. Deze patiënten dienen tijdens de gehele eerste infusie zeer nauwlettend te worden gecontroleerd. Bij deze patiënten dient voor de eerste infusie een verlaagde infusiesnelheid te worden overwogen, of het verdelen van de dosis over twee dagen van de eerste cyclus en alle daaropvolgende cycli, indien het aantal lymfocyten nog steeds  $>25 \times 10^9/l$  is.

Allerlei infusiegerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen bij 77% van de met rituximab behandelde patiënten (waaronder cytokinenvrijgavesyndroom gepaard gaand met hypotensie en bronchospasme bij 10% van de patiënten) (zie rubriek 4.8). Deze symptomen zijn gewoonlijk reversibel bij onderbreking van de rituximab-infusie en bij toediening van een antipyreticum, een antihistaminicum

en soms zuurstof, intraveneuze fysiologische zoutoplossing of bronchodilatoren en glucocorticoïden, indien nodig. Zie cytokinenvrijgavesyndroom hierboven voor ernstige reacties.

Anafylactische reacties en andere overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na de intraveneuze toediening van eiwitten aan patiënten. In tegenstelling tot het cytokinenvrijgavesyndroom treden echte overgevoeligheidsreacties in de regel op binnen minuten na het begin van de infusie. Geneesmiddelen voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties, bijv. epinefrine (adrenaline), antihistaminica en glucocorticoïden, dienen voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn, voor het geval zich een allergische reactie voordoet tijdens de toediening van rituximab. Klinische verschijnselen van anafylaxie kunnen er hetzelfde uitzien als klinische verschijnselen van het cytokinenvrijgavesyndroom (zoals hierboven beschreven). Reacties toegeschreven aan overgevoeligheid zijn minder vaak gemeld dan reacties toegeschreven aan cytokinenvrijgave.

Andere reacties gemeld in sommige gevallen waren myocardinfarct, boezemfibrilleren, longoedeem en acute reversibele trombocytopenie.

Omdat tijdens de toediening van rituximab hypotensie kan optreden, dient stoppen van antihypertensiva 12 uur voorafgaand aan de infusie van Ruxience overwogen te worden.

#### *Hartaandoeningen*

Angina pectoris, hartritmestoornissen zoals boezemfladderen en fibrilleren, hartfalen en/of myocardinfarct zijn opgetreden bij met rituximab behandelde patiënten. Daarom dienen patiënten met een voorgeschiedenis van een hartziekte en/of cardiotoxische chemotherapie nauwlettend te worden gecontroleerd.

#### *Hematologische toxiciteiten*

Hoewel rituximab als monotherapie niet myelosuppressief is, is voorzichtigheid geboden wanneer behandeling wordt overwogen bij patiënten met een aantal neutrofielen  $<1,5 \times 10^9/l$  en/of een aantal bloedplaatjes  $<75 \times 10^9/l$ , omdat de klinische ervaring bij deze populatie beperkt is. Rituximab is gebruikt bij 21 patiënten die een autologe beenmergtransplantatie ondergingen en bij andere risicogroepen met een vermoedelijk verminderde beenmergfunctie zonder myelotoxiciteit teweeg te brengen.

Tijdens de behandeling met Ruxience dienen regelmatige bepalingen van het volledige bloedbeeld, waaronder het aantal neutrofielen en bloedplaatjes, te worden uitgevoerd.

#### *Infecties*

Ernstige infecties, waaronder met fatale afloop, kunnen optreden tijdens behandeling met rituximab (zie rubriek 4.8). Ruxience dient niet te worden toegediend aan patiënten met een actieve, ernstige infectie (bijv. tuberculose, sepsis en opportunistische infecties, zie rubriek 4.3).

Artsen dienen voorzichtig te zijn bij de overweging Ruxience te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die patiënten mogelijk nog vatbaarder maken voor ernstige infecties (zie rubriek 4.8).

Gevallen van hepatitis B-reativatie zijn gemeld bij patiënten die rituximab toegediend kregen, waaronder fulminante hepatitis met fatale afloop. De meerderheid van deze patiënten was ook blootgesteld aan cytotoxische chemotherapie. Beperkte informatie uit een onderzoek bij gerecidiveerde/refractaire CLL-patiënten wijst erop dat behandeling met rituximab ook de uitkomst van primaire hepatitis B-infecties kan verergeren. Bij alle patiënten dient voorafgaand aan de start van de behandeling met Ruxience screening op hepatitis B-virus (HBV) plaats te vinden. Hierbij dienen ten minste de HBsAg-status en de HBcAb-status te worden bepaald. Dit kan worden aangevuld met andere geschikte markers volgens de lokale richtlijnen. Patiënten met een actieve hepatitis B-ziekte dienen niet met Ruxience behandeld te worden. Patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (HBsAg of HBcAb) dienen een deskundige op het gebied van leverziekten te raadplegen voorafgaand aan de start van de behandeling en ze dienen te worden gecontroleerd en behandeld volgens de lokale medische standaarden, om hepatitis B-reativatie te voorkomen.

Zeer zeldzame gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld tijdens postmarketinggebruik van rituximab bij NHL en CLL (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de patiënten had rituximab in combinatie met chemotherapie gekregen of in het kader van een hematopoëtische stamceltransplantatie.

#### *Immunisaties*

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins na behandeling met rituximab is niet onderzocht bij NHL- en CLL-patiënten en vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen. Patiënten die worden behandeld met Ruxience kunnen niet-levende vaccinaties krijgen; de responspercentages met niet-levende vaccins kunnen echter verlaagd zijn. In een niet-gerandomiseerd onderzoek hadden volwassen patiënten met gerecidiveerd laaggradig NHL die rituximab als monotherapie kregen in vergelijking met gezonde, onbehandelde controlepersonen een lager responspercentage op vaccinatie met *tetanus recall antigen* (16% vs. 81%) en Keyhole Limpet Hemocyanine (KLH) neoantigen (4% vs. 76% indien beoordeeld voor een >2-voudige verhoging van de antilichaamtiter). Bij CLL-patiënten zijn vergelijkbare resultaten aannemelijk gezien de overeenkomsten tussen beide ziekten. Dit is echter niet onderzocht in klinische onderzoeken.

De gemiddelde pretherapeutische antilichaamtiters tegen een panel van antigenen (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, bof, rodehond, varicella) bleven bestaan gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling met rituximab.

#### *Huidreacties*

Ernstige huidreacties, zoals toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Wanneer een dergelijk voorval met een vermoedelijk verband met rituximab zich voordoet, dient de behandeling permanent te worden gestaakt.

#### *Pediatrie patiënten*

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 3 jaar. Zie rubriek 5.1 voor verdere informatie.

#### Reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiïtis (GPA) en microscopische polyangiïtis (MPA), en pemphigus vulgaris

##### *Methotrexaat (MTX) -naïeve populaties met reumatoïde artritis*

Het gebruik van rituximab wordt niet aanbevolen bij MTX-naïeve patiënten omdat een gunstige risicobatenverhouding niet is vastgesteld.

#### *Infusiegerelateerde reacties*

Rituximab wordt in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties (IRR's), die gerelateerd kunnen zijn aan het vrijkomen van cytokinen en/of andere chemische mediators.

Bij patiënten met reumatoïde artritis zijn na het in de handel brengen ernstige IRR's met fatale afloop gemeld. Bij reumatoïde artritis waren de meeste infusiegerelateerde voorvallen die gemeld werden in klinische onderzoeken mild tot matig van aard. De symptomen die het vaakst voorkwamen waren allergische reacties zoals hoofdpijn, pruritus, keelirritatie, blozen, huiduitslag, urticaria, hypertensie en pyrexie. Het aandeel patiënten dat een infusiegerelateerde reactie kreeg was over het algemeen hoger na de eerste infusie dan na de tweede infusie van een behandelingskuur. De incidentie van IRR was lager bij vervolgguren (zie rubriek 4.8). De gemelde reacties waren meestal reversibel bij een verlaging van de snelheid, of onderbreking van de rituximab-infusie en toediening van een antipyreticum, een antihistaminicum en soms zuurstof, intraveneuze zoutoplossing of bronchodilatoren, en glucocorticoïden indien nodig. Patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen en patiënten die eerder cardiopulmonale bijwerkingen ervoeren, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden. De behandeling met Ruxience dient tijdelijk of permanent gestaakt te worden, afhankelijk van de ernst van de IRR en de benodigde interventies. In de meeste gevallen kan de infusie hervat worden

met een snelheidsverlaging van 50% (bijv. van 100 mg/uur naar 50 mg/uur) wanneer de symptomen volledig verdwenen zijn.

Geneesmiddelen voor de behandeling van overgevoelighedsreacties, bijv. epinefrine (adrenaline), antihistaminica en glucocorticoïden, dienen voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn, voor het geval zich een allergische reactie voordoet tijdens de toediening van Ruxience.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van rituximab bij patiënten met matig hartfalen (NYHA-klasse III) of ernstige, ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte. Bij patiënten die behandeld worden met rituximab is waargenomen dat al bestaande ischemische hartaandoeningen symptomatisch werden, zoals angina pectoris. Daarnaast werd boezemfibrilleren en -fladderen waargenomen. Daarom dient bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van hartklachten en bij patiënten die eerder cardiopulmonale bijwerkingen ervoeren, vóór de behandeling met Ruxience rekening te worden gehouden met het risico op cardiovasculaire complicaties ten gevolge van infusiereacties en dienen de patiënten tijdens de toediening nauwlettend te worden gecontroleerd. Aangezien tijdens de infusie van rituximab hypotensie kan optreden, dient stoppen van antihypertensiva gedurende 12 uur voorafgaand aan de infusie van Ruxience te worden overwogen.

De IRR's bij patiënten met GPA, MPA en pemphigus vulgaris kwamen overeen met de reacties die werden waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8).

#### *Hartaandoeningen*

Angina pectoris, hartritimestoornissen zoals boezemfladderen en fibrilleren, hartfalen en/of myocardinfarct zijn opgetreden bij met rituximab behandelde patiënten. Daarom dienen patiënten met een voorgeschiedenis van een hartziekte nauwlettend te worden gecontroleerd (zie Infusiegerelateerde reacties, hierboven).

#### *Infecties*

Gebaseerd op het werkingsmechanisme van rituximab en de wetenschap dat B-cellen een belangrijke rol spelen bij het handhaven van een normale immunrespons, hebben patiënten een verhoogd risico op infecties na behandeling met rituximab (zie rubriek 5.1). Ernstige infecties, waaronder met fatale afloop, kunnen optreden tijdens behandeling met rituximab (zie rubriek 4.8). Ruxience dient niet te worden toegediend aan patiënten met een actieve, ernstige infectie (bijv. tuberculose, sepsis en opportunistische infecties, zie rubriek 4.3) of bij patiënten met een ernstig gecompromiteerd immuunsysteem (bijv. bij zeer lage gehalten van CD4 of CD8). Artsen dienen voorzichtig te zijn bij de overweging rituximab te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die patiënten mogelijk nog vatbaarder maken voor een ernstige infectie, bijv. hypogammaglobulinemie (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om de immunoglobulinespiegels te bepalen voorafgaand aan de start van de behandeling met Ruxience.

Patiënten die tekenen en symptomen van infectie melden na behandeling met Ruxience dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd en op passende wijze behandeld te worden. Voordat een vervolgkuur met Ruxience wordt toegediend, dienen de patiënten opnieuw te worden geëvalueerd in verband met een mogelijk risico op infecties.

Na gebruik van rituximab voor de behandeling van reumatoïde artritis en auto-immuunziekten, waaronder gegeneraliseerde lupus erythematosus (SLE) en vasculitis, zijn zeer zeldzame gevallen van fatale progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld.

#### *Hepatitis B-infecties*

Bij patiënten met reumatoïde artritis, GPA en MPA die rituximab kregen, zijn gevallen van hepatitis B-reativatie gemeld, waaronder gevallen met een fatale afloop.

Bij alle patiënten dient voorafgaand aan de start van de behandeling met Ruxience screening op hepatitis B-virus (HBV) plaats te vinden. Hierbij dienen ten minste de HBsAg-status en de HBcAb-status te worden bepaald. Dit kan worden aangevuld met andere geschikte markers volgens de

lokale richtlijnen. Patiënten met een actieve hepatitis B-infectie dienen niet met rituximab behandeld te worden. Patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (HBsAg of HBcAb) dienen een deskundige op het gebied van leverziekten te raadplegen voorafgaand aan de start van de behandeling en ze dienen te worden gecontroleerd en behandeld volgens de lokale medische standaarden, om hepatitis B-reactivatie te voorkomen.

#### *Late neutropenie*

Bepaal het aantal neutrofielen in het bloed voorafgaand aan elke kuur met Ruxience, en regelmatig tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling, en bij tekenen of symptomen van infectie (zie rubriek 4.8).

#### *Huidreacties*

Ernstige huidreacties, zoals toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Wanneer een dergelijk voorval met een vermoedelijk verband met Ruxience zich voordoet, dient de behandeling permanent te worden gestaakt.

#### *Immunisatie*

Artsen moeten de vaccinatiestatus van de patiënt bekijken en patiënten moeten, indien mogelijk, alle immunisaties krijgen die ze volgens de geldende immunisatie-richtlijnen moeten krijgen, voordat gestart wordt met de Ruxience-behandeling. Vaccinatie dient ten minste 4 weken voor de start van de eerste toediening van Ruxience te zijn afgerond.

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins na behandeling met rituximab is niet bestudeerd. Daarom wordt vaccinatie met levende virale vaccins niet aanbevolen tijdens behandeling met Ruxience of wanneer de patiënt perifere B-celdepletie heeft.

Patiënten die worden behandeld met Ruxience kunnen niet-levende vaccinaties krijgen; het responspercentage op niet-levende vaccins kan echter verminderd zijn. In een gerandomiseerd onderzoek hadden patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met rituximab en methotrexaat vergelijkbare responspercentages op *tetanus recall antigen* (39% vs. 42%), verminderde responspercentages op pneumokokkenpolysacharidevaccin (43% vs. 82% tegen ten minste 2 pneumokokkenantilichaamseryotypes) en KLH neoantigen (47% vs. 93%), indien 6 maanden na rituximab toegediend, in vergelijking met patiënten die alleen methotrexaat kregen. Indien niet-levende vaccinaties tijdens behandeling met rituximab noodzakelijk zijn, dienen deze ten minste 4 weken voorafgaand aan het begin van de volgende kuur met rituximab te zijn afgerond.

In de algemene ervaring met herhaalde behandeling met rituximab gedurende één jaar bij reumatoïde artritis, waren de percentages patiënten met positieve antilichaamtiters tegen *S. pneumoniae*, influenza A, bof, rodehond, varicella en tetanustoxoïde over het algemeen vergelijkbaar met de percentages bij aanvang.

#### *Gelijktijdig/aansluitend gebruik van andere DMARD's bij reumatoïde artritis*

Het gelijktijdige gebruik van Ruxience en andere antireumatische behandelingen dan die genoemd onder de reumatoïde artritis indicatie en dosering wordt niet aanbevolen.

Er zijn beperkte gegevens uit klinische onderzoeken om de veiligheid van aansluitend gebruik van andere DMARD's (waaronder TNF-remmers en andere biologicals) na rituximab volledig te beoordelen (zie rubriek 4.5). De beschikbare gegevens wijzen erop dat het percentage klinisch relevante infecties ongewijzigd is wanneer dergelijke behandelingen worden gebruikt bij patiënten die eerder werden behandeld met rituximab. Patiënten dienen echter nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van infectie indien biologicals en/of DMARD's aansluitend op behandeling met rituximab worden gebruikt.

#### *Maligniteit*

Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten verhogen. De beschikbare gegevens wijzen echter niet op een verhoogd risico op maligniteiten bij gebruik van rituximab bij

auto-immuunindicaties bovenop het risico op maligniteiten reeds geassocieerd met de onderliggende auto-immuunaandoening.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Momenteel zijn er beperkte gegevens beschikbaar over mogelijke geneesmiddeleninteracties met rituximab.

Bij CLL-patiënten leek gelijktijdige toediening van rituximab geen effect te hebben op de farmacokinetiek van fludarabine of cyclofosfamide. Ook was er geen aantoonbaar effect van fludarabine en cyclofosfamide op de farmacokinetiek van rituximab.

Gelijktijdige toediening met methotrexaat had geen effect op de farmacokinetiek van rituximab bij patiënten met reumatoïde artritis.

Patiënten met humane anti-murien antilichaam (HAMA) of antigeneesmiddel-antilichaam (*anti-drug antibody*, ADA) -titers kunnen allergische reacties of overgevoeligheidsreacties vertonen, wanneer ze behandeld worden met andere diagnostische of therapeutische monoklonale antilichamen.

Bij patiënten met reumatoïde artritis werden 283 patiënten aansluitend behandeld met een biologische DMARD na rituximab. Bij deze patiënten was het aantal klinisch relevante infecties gedurende de behandeling met rituximab 6,01 per 100 patiëntjaren in vergelijking met 4,97 per 100 patiëntjaren na behandeling met de biologische DMARD.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege de lange retentietijd van rituximab bij patiënten met B-celdepletie, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 12 maanden na de behandeling met Ruxience.

##### Zwangerschap

Van IgG-immunoglobulines is bekend dat ze de placentabarière passeren.

B-celwaarden bij humane neonaten na maternale blootstelling aan rituximab zijn niet in klinische onderzoeken onderzocht. Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde gegevens beschikbaar van onderzoeken bij zwangere vrouwen. Tijdelijke B-celdepletie en lymfocytopenie zijn echter wel gemeld bij een aantal zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan rituximab. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen in dieronderzoeken (zie rubriek 5.3). Daarom dient Ruxience niet toegediend te worden aan zwangere vrouwen tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

##### Borstvoeding

De beperkte gegevens over de uitscheiding van rituximab in de moedermelk wijzen op zeer lage rituximabconcentraties in de melk (relatieve zuigelingendosis minder dan 0,4%). Enkele gevallen van follow-up van zuigelingen die borstvoeding kregen, beschrijven een normale groei en ontwikkeling tot 2 jaar. Aangezien deze gegevens echter beperkt zijn en de langetermijneffecten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen onbekend blijven, wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met rituximab en bij voorkeur ook niet gedurende 6 maanden volgend op behandeling met rituximab.



## Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoeken zijn geen schadelijke effecten van rituximab op de voortplantingsorganen gebleken.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van rituximab op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Ondanks dat wijzen de farmacologische activiteit en de bijwerkingen die tot nu toe zijn gemeld erop dat rituximab geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Ervaring bij non-Hodgkin-lymfoom en chronische lymfatische leukemie bij volwassenen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van rituximab bij non-Hodgkin-lymfoom en CLL is gebaseerd op patiëntgegevens uit klinische onderzoeken en uit postmarketingbewaking. Deze patiënten werden behandeld met rituximab als monotherapie (als inductiebehandeling of als onderhoudsbehandeling na de inductiebehandeling) of in combinatie met chemotherapie.

De vaakst waargenomen bijwerkingen bij patiënten die rituximab kregen, waren IRR's die bij de meeste patiënten tijdens de eerste infusie optraden. De incidentie van infusiegerelateerde symptomen daalde aanzienlijk bij de volgende infusies en bedraagt minder dan 1% na acht doses rituximab.

Infecties (voornamelijk bacterieel en viraal) traden op bij ongeveer 30-55% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met NHL en bij 30-50% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CLL.

De vaakst gemelde of waargenomen ernstige bijwerkingen waren:

- IRR's (waaronder cytokinenvrijgavesyndroom, tumorlysisyndroom), zie rubriek 4.4.
- Infecties, zie rubriek 4.4.
- Cardiovasculaire voorvallen, zie rubriek 4.4.

Andere ernstige bijwerkingen die werden gemeld, waren hepatitis B-reactivatie en PML (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen die werden gemeld met rituximab als monotherapie of in combinatie met chemotherapie worden samengevat in tabel 3. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

De bijwerkingen die alleen werden gezien tijdens de postmarketingbewaking en waarvoor geen frequentie kon worden bepaald, staan vermeld onder "niet bekend".

**Tabel 3 Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of tijdens postmarketingbewaking bij patiënten met NHL en CLL behandeld met rituximab als monotherapie/onderhoudsbehandeling of in combinatie met chemotherapie**

MedDRA Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	bacteriële infecties, virusinfecties, +bronchitis	sepsis, +pneumonie, +febriële infectie, +herpes zoster, +luchtweginfectie, schimmelinfecties, infecties met onbekende etiologie, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		ernstige virusinfectie <sup>2</sup> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	PML	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	neutropenie, leukopenie, +febriële neutropenie, +trombocytopenie	anemie, +pancytopenie, +granulocytopenie	stollingsstoornissen, aplastische anemie, hemolytische anemie, lymfadenopathie		tijdelijke verhoging serum-IgM-spiegels <sup>3</sup>	late neutropenie <sup>3</sup>
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>	infusiegerelateerde reacties <sup>4</sup> , angio-oedeem	overgevoeligheid		anafylaxie	tumorlysisyndroom, cytokinenvrijgavesyndroom <sup>4</sup> , serumziekte	infusiegerelateerde acute reversibele trombocytopenie <sup>4</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hyperglykemie, gewichtsvermindering, perifere oedeem, gezichtsoedeem, verhoogde LDH, hypocalciëmie				
<b>Psychische stoornissen</b>			depressie, zenuwachtigheid			
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		paresthesie, hypo-esthesie, agitatie, insomnia, vasodilatatie, duizeligheid, angst	dysgeusie		perifere neuropathie, verlamming van aangezichtszenen <sup>5</sup>	craniale neuropathie, verlies van overige zintuiglijke waarnemingen <sup>5</sup>
<b>Oogaandoeningen</b>		traanproductiestoornis, conjunctivitis			ernstig verlies van het gezichtsvermogen <sup>5</sup>	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		tinnitus, oorpijn				gehoorverlies <sup>5</sup>

MedDRA Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>		+myocardinfarct <sup>4</sup> en <sup>6</sup> , aritmie, +boezemfibrilleren, tachycardie, +hartstoornis	+falen linkerventrikel , +supraventriculaire tachycardie, +ventriculaire tachycardie, +angina pectoris, +myocardische mie, bradycardie	ernstige hartaandoeningen <sup>4</sup> en <sup>6</sup>	hartfalen <sup>4</sup> en <sup>6</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypertensie, orthostatische hypotensie, hypotensie			vasculitis (voornamelijk cutaan), leukocytoelastische vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>		bronchospasme <sup>4</sup> , ademhalingsaandoening, pijn op de borst, dyspneu, toegenomen hoest, rhinitis	astma, bronchiolitis obliterans, longaandoening, hypoxie	interstitiële longziekte <sup>7</sup>	respiratoir falen <sup>4</sup>	longinfiltraat
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	nausea	braken, diarree, abdominale pijn, dysfagie, stomatitis, constipatie, dyspepsie, anorexie, keelirritatie	opgezette buik		maagdarm perforatie <sup>7</sup>	
<b>Huid- en onderhuid aandoeningen</b>	pruritus, huiduitslag, +alopecia	urticaria, zweten, nachtelijk zweten, +huidaandoening			ernstige bulleuze huidreacties, Stevens- Johnson- syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom) <sup>7</sup>	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>		hypertonie, myalgie, artralgie, rugpijn, nekpijn, pijn				
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>					nierfalen <sup>4</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen</b>	koorts, koude rillingen, asthenie, hoofdpijn	tumorpijn, blozen, malaise, verkoudheidssyndroom, +vermoeidheid, +rillingen, +multi- orgaanfalen <sup>4</sup>	pijn op de infusieplaats			
<b>Onderzoeken</b>	verlaagde IgG- spiegels					

Voor elke term is de frequentie gebaseerd op reacties van alle graden (van mild tot ernstig), behalve voor de termen aangegeven met "+". Hierbij is de frequentie alleen gebaseerd op ernstige ( $\geq$  graad 3 NCI *common toxicity criteria*) reacties. Alleen de hoogst waargenomen frequentie in de onderzoeken is vermeld.

1. omvat reactivatie en primaire infecties; frequentie gebaseerd op R-FC-therapie bij gerecidiveerde/refractaire CLL
2. zie ook rubriek infecties hieronder

MedDRA Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
3. zie ook rubriek hematologische bijwerkingen hieronder 4. zie ook rubriek infusiegerelateerde reacties hieronder. Zelden fatale reacties gemeld. 5. tekenen en symptomen van craniale neuropathie. Traden op verschillende momenten op tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling met rituximab. 6. meestal waargenomen bij patiënten met een eerdere hartaandoening en/of cardiotoxische chemotherapie en waren meestal geassocieerd met infusiegerelateerde reacties 7. inclusief fatale gevallen						

De volgende termen zijn gemeld als bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken, maar werden gemeld met een vergelijkbare of lagere incidentie in de rituximab-armen in vergelijking met de controle-armen: hematotoxiciteit, neutropenische infectie, urineweginfectie, sensibele stoornis, pyrexie.

Tekenen en symptomen die wijzen op een infusiegerelateerde reactie werden gemeld bij meer dan 50% van de patiënten in klinische onderzoeken en werden voornamelijk gezien tijdens de eerste infusie, doorgaans in de eerste één tot twee uur. Deze symptomen bestonden voornamelijk uit koorts, koude rillingen en rigor. Andere symptomen waren blozen, angio-oedeem, bronchospasme, braken, nausea, urticaria/huiduitslag, vermoeidheid, hoofdpijn, keelirritatie, rhinitis, pruritus, pijn, tachycardie, hypertensie, hypotensie, dyspneu, dyspepsie, asthenie en kenmerken van tumorlyssyndroom. Ernstige infusiegerelateerde reacties (zoals bronchospasme, hypotensie) traden op in maximaal 12% van de gevallen.

Andere reacties gemeld in sommige gevallen waren myocardinfarct, boezemfibrilleren, longoedeem en acute reversibele trombocytopenie. Exacerbaties van reeds bestaande cardiale aandoeningen zoals angina pectoris of congestief hartfalen of ernstige hartaandoeningen (hartfalen, myocardinfarct, boezemfibrilleren), longoedeem, multi-orgaanfalen, tumorlyssyndroom, cytokinenvrijgavesyndroom, nierfalen en respiratoir falen werden gemeld met een lagere of onbekende frequentie. De incidentie van infusiegerelateerde symptomen daalde aanzienlijk bij de volgende infusies en bedraagt <1% bij patiënten in de achtste cyclus van een rituximab (bevattende) behandeling.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Infecties*

Rituximab induceerde bij 70%-80% van de patiënten B-celdepletie maar ging slechts bij een minderheid van de patiënten samen met een daling van de serumimmunoglobulinen.

Zowel lokale candida-infecties als herpes zoster werden met een hogere incidentie gemeld in de rituximab-arm van de gerandomiseerde onderzoeken. Ernstige infecties werden gemeld bij ongeveer 4% van de patiënten die met rituximab als monotherapie werden behandeld. Hogere frequenties van infecties in het algemeen, waaronder infecties van graad 3 of 4, werden gezien tijdens onderhoudsbehandeling met rituximab tot 2 jaar, in vergelijking met de observatiegroep. Cumulatieve toxiciteit in termen van infecties is niet gemeld gedurende een behandelingsperiode van 2 jaar. Daarnaast zijn andere ernstige virusinfecties, nieuw, na reactivatie of exacerbatie waarvan sommige fataal, gemeld bij behandeling met rituximab. De meerderheid van de patiënten had rituximab in combinatie met chemotherapie gekregen of in het kader van een hematopoëtische stamceltransplantatie. Voorbeelden van deze ernstige virusinfecties zijn infecties veroorzaakt door de herpesvirussen (cytomegalovirus, varicella-zoster-virus en herpes-simplex-virus), JC-virus (progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)) en hepatitis C-virus. Gevallen van fatale PML die optraden na ziekteprogressie en herbehandeling zijn ook gemeld in klinische onderzoeken. Gevallen van hepatitis B-activatie zijn gemeld, de meerderheid daarvan was bij patiënten die rituximab in combinatie met cytotoxische chemotherapie kregen. De incidentie van hepatitis B-infectie (reactivatie en primaire infectie) van graad 3/4 bij patiënten met gerecidiveerde/refractaire CLL was 2% bij R-FC versus 0% bij FC. Progressie van Kaposi-saroom is gezien bij patiënten blootgesteld aan rituximab met een reeds bestaand Kaposi-saroom. Deze gevallen traden op bij niet-geregistreerde indicaties en de meerderheid van de patiënten was hiv-positief.

### *Hematologische bijwerkingen*

In klinische onderzoeken met rituximab als monotherapie toegediend gedurende 4 weken, traden bij een minderheid van de patiënten hematologische afwijkingen op die gewoonlijk mild en reversibel waren. Ernstige neutropenie (graad 3/4) werd gemeld bij 4,2%, anemie bij 1,1% en trombocytopenie bij 1,7% van de patiënten. Gedurende onderhoudsbehandeling met rituximab tot 2 jaar werd een hogere incidentie gemeld van leukopenie (5% vs. 2%, graad 3/4) en neutropenie (10% vs. 4%, graad 3/4) in vergelijking met de observatiegroep. De incidentie van trombocytopenie was laag (<1%, graad 3/4) en er was geen verschil tussen de behandelingsarmen. In onderzoeken met rituximab in combinatie met chemotherapie werden tijdens de behandelingskuur leukopenie van graad 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenie (R-CVP 24% vs. CVP 14%, R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% bij niet eerder behandelde CLL) en pancytopenie (R-FC 3% vs. FC 1% bij niet eerder behandelde CLL) meestal in hogere frequenties gemeld dan met chemotherapie alleen. De hogere incidentie van neutropenie bij patiënten behandeld met rituximab en chemotherapie ging echter niet gepaard met een hogere incidentie van infecties en parasitaire aandoeningen in vergelijking met patiënten die alleen met chemotherapie waren behandeld. Onderzoeken bij patiënten met niet eerder behandelde en gerecidiveerde/refractaire CLL hebben aangetoond dat neutropenie persisteerde (gedefinieerd als een neutrofielentelling die tussen dag 24 en 42 na de laatste dosis onder  $1 \times 10^9/l$  bleef) bij tot 25% van de patiënten die behandeld werden met R-FC of op een later moment optrad (gedefinieerd als een neutrofielentelling onder  $1 \times 10^9/l$  meer dan 42 dagen na de laatste dosis bij patiënten die niet eerder aanhoudende neutropenie hadden ondervonden of die ervan waren hersteld vóór dag 42) na behandeling met rituximab plus FC. Er zijn geen verschillen gemeld in de incidentie van anemie. In een aantal gevallen werd late neutropenie gemeld na meer dan 4 weken na de laatste infusie van rituximab. In het CLL-eerstelijnsonderzoek hadden patiënten met Binet-stadium C meer bijwerkingen in de R-FC-arm in vergelijking met de FC-arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In het onderzoek naar gerecidiveerde/refractaire CLL werd trombocytopenie van graad 3/4 gemeld bij 11% van de patiënten in de R-FC-groep in vergelijking met 9% van de patiënten in de FC-groep.

In onderzoeken naar rituximab bij patiënten met macroglobulinemie van Waldenström werd een tijdelijke verhoging van serum-IgM-spiegels gezien na aanvang van de behandeling, wat geassocieerd kan worden met hyperviscositeit en gerelateerde symptomen. De tijdelijke IgM-verhoging daalde gewoonlijk binnen 4 maanden weer naar de uitgangswaarde.

### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

Cardiovasculaire reacties gedurende klinische onderzoeken met rituximab als monotherapie werden gemeld bij 18,8% van de patiënten, waarvan de vaakst gemelde voorvallen hypotensie en hypertensie waren. Tijdens de infusie werden gevallen van aritmie graad 3 en 4 (waaronder ventriculaire en supraventriculaire tachycardie) en angina pectoris gemeld. Tijdens de onderhoudsbehandeling was de incidentie van hartaandoeningen van graad 3/4 bij patiënten behandeld met rituximab gelijk aan de observatiegroep. Cardiale voorvallen werden gemeld als ernstige bijwerking (waaronder boezemfibrilleren, myocardinfarct, falen van linkerventrikel, myocardischemie) bij 3% van de patiënten behandeld met rituximab in vergelijking met <1% in de observatiegroep. In onderzoeken ter evaluatie van rituximab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van hartaritmieën van graad 3 en 4, voornamelijk supraventriculaire aritmieën zoals tachycardie en atrium flutter/fibrilleren, hoger in de R-CHOP-groep (14 patiënten, 6,9%) dan in de CHOP-groep (3 patiënten, 1,5%). Al deze aritmieën traden op in de context van een infusie van rituximab of waren geassocieerd met predisponerende omstandigheden zoals koorts, infectie, acuut myocardinfarct of een reeds bestaande respiratoire en cardiovasculaire aandoening. Er werd geen verschil waargenomen tussen de R-CHOP-groep en de CHOP-groep in de incidentie van andere cardiale voorvallen van graad 3 en 4, waaronder hartfalen, myocardaandoening en verschijnselen van een kransslagaderaandoening. Bij CLL was de totale incidentie van hartaandoeningen van graad 3 of 4 laag, zowel in het eerstelijnsonderzoek (4% R-FC, 3% FC) als in het onderzoek naar gerecidiveerde/refractaire CLL (4% R-FC, 4% FC).

### *Ademhalingsstelsel*

Gevalen van interstitiële longziekte, waarvan sommige met fatale afloop, zijn gemeld.

### *Neurologische aandoeningen*

Gedurende de behandelingsperiode (inductiebehandelingsfase bestaande uit ten hoogste acht cycli R-CHOP) kregen vier patiënten (2%) behandeld met R-CHOP, allen met cardiovasculaire risicofactoren, trombo-embolische cerebrovasculaire accidenten gedurende de eerste behandelingscyclus. Er was geen verschil in de incidentie van andere trombo-embolische voorvallen tussen de behandelingsgroepen. Daar staat tegenover dat drie patiënten (1,5%) in de CHOP-groep cerebrovasculaire voorvallen hadden die allemaal voorkwamen tijdens de follow-up periode. Bij CLL was de totale incidentie van zenuwstelselaandoeningen van graad 3 of 4 laag, zowel in het eerstelijns onderzoek (4% R-FC, 4% FC) als in het onderzoek naar gerecidiveerde/refractaire CLL (3% R-FC, 3% FC).

Gevalen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) zijn gemeld. Tekenen en symptomen omvatten visuele stoornis, hoofdpijn, insulten en een veranderde geestelijke toestand met of zonder daaraan verbonden hypertensie. Een diagnose van PRES/RPLS vereist bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen. De gemelde gevallen hadden erkende risicofactoren voor PRES/RPLS, waaronder de onderliggende ziekte van de patiënt, hypertensie, immunosuppressieve behandeling en/of chemotherapie.

### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Maagdarmp perforatie, in sommige gevallen met fatale afloop, is waargenomen bij patiënten die rituximab kregen voor de behandeling van non-Hodgkin-lymfoom. In de meerderheid van deze gevallen werd rituximab toegediend in combinatie met chemotherapie.

### *IgG-spiegels*

In het klinische onderzoek ter evaluatie van onderhoudsbehandeling met rituximab voor gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom, lagen de mediane IgG-spiegels onder de ondergrens van normaal (*lower limit of normal*, LLN) (<7 g/l) na inductiebehandeling in zowel de observatie- als in de rituximabgroep. In de observatiegroep nam de mediane IgG-spiegel later toe tot boven de LLN, maar deze bleef constant in de rituximabgroep. Het percentage patiënten met IgG-spiegels onder de LLN bedroeg ongeveer 60% in de rituximabgroep gedurende de behandelingsperiode van 2 jaar, terwijl het afnam in de observatiegroep (36% na 2 jaar).

Er is een klein aantal gevallen van hypogammaglobulinemie waargenomen bij pediatrie patiënten die met rituximab werden behandeld, spontaan en in de literatuur. In een aantal gevallen waren deze ernstig en was een langdurige immunoglobuline-substitutie therapie nodig. De gevolgen van langdurige depletie van B-cellen bij pediatrie patiënten zijn niet bekend.

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn zeer zelden gemeld.

### *Patiëntensubpopulaties - rituximab als monotherapie*

Ouderenn ( $\geq 65$  jaar):

De incidentie van bijwerkingen van elke graad en bijwerkingen van graad 3/4 was bij oudere patiënten en jongere patiënten (<65 jaar) vergelijkbaar.

### *Hoge tumorlast*

Er was een hogere incidentie van bijwerkingen van graad 3/4 bij patiënten met een hoge tumorlast dan bij patiënten zonder hoge tumorlast (25,6% vs. 15,4%). De incidentie van bijwerkingen van elke graad was in deze twee groepen vergelijkbaar.

### *Herbehandeling*

Het percentage patiënten dat bijwerkingen meldde na herbehandeling met verdere kuren rituximab, was vergelijkbaar met het percentage patiënten dat bijwerkingen meldde na initiële blootstelling (bijwerkingen van elke graad en bijwerkingen van graad 3/4).

### *Patiëntensubpopulaties - rituximab in combinatietherapie*

Ouderenn ( $\geq 65$  jaar)

De incidentie van bijwerkingen van graad 3/4 van het bloed- en lymfestelsel was bij niet eerder behandelde of gerecidiveerde/refractaire CLL, hoger bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten ( $< 65$  jaar).

### Ervaring bij pediatrie DLBCL/BL/BAL/BLL

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een multicenter, open-label gerandomiseerd onderzoek naar *Lymphome Malin B* (LMB) chemotherapie met of zonder rituximab werd uitgevoerd bij pediatrie patiënten (leeftijd  $\geq 6$  maanden tot  $< 18$  jaar oud) met niet eerder behandeld gevorderd CD20-positief DLBCL/BL/BAL/BLL.

In totaal 309 pediatrie patiënten ontvingen rituximab en werden opgenomen in de veiligheidsanalysepopulatie. Pediatrie patiënten die waren gerandomiseerd naar de LMB-chemotherapie-arm met rituximab, of waren opgenomen in het enkelarmige deel van het onderzoek, kregen een dosis rituximab van  $375 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlak en kregen in totaal zes intraveneuze infusies rituximab (twee tijdens elk van de twee inductiekuren en één tijdens elk van de twee consolidatiekuren van de LMB-kuur).

Het veiligheidsprofiel van rituximab bij pediatrie patiënten (leeftijd  $\geq 6$  maanden tot  $< 18$  jaar oud) met niet eerder behandeld gevorderd CD20-positief DLBCL/BL/BAL/BLL kwam over het algemeen overeen wat betreft type, aard en ernst met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen NHL- en CLL-patiënten. Toevoeging van rituximab aan chemotherapie leidde echter tot een verhoogd risico op bepaalde voorvallen, waaronder infecties (waaronder sepsis) in vergelijking met alleen chemotherapie.

### Ervaring bij reumatoïde artritis

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van rituximab bij reumatoïde artritis is gebaseerd op patiëntgegevens uit klinische onderzoeken en uit postmarketingbewaking.

Het veiligheidsprofiel van rituximab bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis (RA) wordt hieronder samengevat. In klinische onderzoeken ontvingen meer dan 3.100 patiënten minstens één behandelingskuur en werden ze gedurende perioden variërend van 6 maanden tot langer dan 5 jaar gevolgd; ongeveer 2.400 patiënten ontvingen twee of meer behandelingskuren, en meer dan 1.000 van hen ontvingen 5 of meer kuren. De veiligheidsinformatie die verzameld werd tijdens postmarketingervaring geeft het verwachte bijwerkingenprofiel weer, zoals gezien in klinische onderzoeken met rituximab (zie rubriek 4.4).

Patiënten ontvingen 2 x 1.000 mg rituximab met een tussenperiode van twee weken; als aanvulling op methotrexaat (10-25 mg/week). Infusies van rituximab werden toegediend na intraveneuze infusie van 100 mg methylprednisolon; patiënten ontvingen ook een behandeling met orale prednison gedurende 15 dagen.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan vermeld in tabel 4. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

De vaakst voorkomende bijwerkingen beschouwd als veroorzaakt door de toediening van rituximab waren IRR's. De totale incidentie van IRR's in klinische onderzoeken was 23% bij de eerste infusie en

dit nam af bij volgende infusies. Ernstige IRR's kwamen soms voor (0,5% van de patiënten) en werden voornamelijk gezien tijdens de eerste kuur. Naast de bijwerkingen die werden gezien in klinische onderzoeken naar rituximab bij RA, zijn progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (zie rubriek 4.4) en serumziekte-achtige reactie gemeld tijdens postmarketingervaring.

**Tabel 4 Samenvatting van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of tijdens postmarketingbewaking die optreden bij patiënten met reumatoïde artritis die rituximab toegediend krijgen**

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	bovenste-luchtweginfecties, urineweginfecties	bronchitis, sinusitis, gastro-enteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B reactivatie	ernstige virale infectie <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		neutropenie <sup>2</sup>		late neutropenie <sup>3</sup>	serumziekte-achtige reactie	
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>	infusiegerelateerde reacties <sup>4</sup> (hypertensie, nausea, huiduitslag, pyrexie, pruritus, urticaria, keelirritatie, opvliegers, hypotensie, rhinitis, rigor, tachycardie, vermoeidheid, orofaryngeale pijn, perifeer oedeem, erytheem)		infusiegerelateerde reacties <sup>4</sup> (gegeneraliseerd oedeem, bronchospasme, piepende ademhaling, larynxoedeem, angioneurotisch oedeem, gegeneraliseerde pruritus, anafylaxie, anafylactoïde reactie)			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>						
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hypercholesterolemie				
<b>Psychische stoornissen</b>		depressie, angst				
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn	paresthesie, migraine, duizeligheid, ischias				
<b>Hartaandoeningen</b>				angina pectoris, atriale fibrillatie, hartfalen, myocardinfarct	atriale flutter	
<b>Maagdarmsel aandoeningen</b>		dyspepsie, diarree, gastro-oesofageale reflux, mondulceratie, pijn in de bovenbuik				
<b>Huid- en onderhuidsaandoeningen</b>		alopecia			toxische epidermale necrolyse (Lyell/Lyellsyndroom), Stevens-	



MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					Johnson-syndroom <sup>6</sup>	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselafwijkingen</b>		artralgie/pijn in de skeletspieren, osteoartritis, bursitis				
<b>Onderzoeken</b>	verlaagde IgM-spiegels <sup>5</sup>	verlaagde IgG-spiegels <sup>5</sup>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zie ook de paragraaf hieronder over infecties.</li> <li>2. Frequentie categorie is afgeleid van de laboratoriumwaarden die zijn verzameld in het kader van de routinematige laboratoriumcontroles in klinische onderzoeken.</li> <li>3. Frequentie categorie is afgeleid van de postmarketinggegevens.</li> <li>4. Reacties die gedurende of binnen 24 uur na infusie optraden. Zie ook infusiegerelateerde reacties hieronder. IRR's kunnen als gevolg van overgevoeligheid en/of het werkingsmechanisme optreden.</li> <li>5. Inclusief waarnemingen verzameld in het kader van routinematige laboratoriumcontroles. Inclusief fatale gevallen.</li> </ol>						

### *Meerdere kuren*

Meerdere behandelingskuren worden geassocieerd met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als waargenomen na de eerste blootstelling. De incidentie van alle bijwerkingen na de eerste blootstelling aan rituximab was het hoogst tijdens de eerste 6 maanden en nam daarna af. Dit is voornamelijk toe te schrijven aan IRR's (die het vaakst voorkomen gedurende de eerste behandelingskuur), exacerbatie van RA en infecties, die allemaal vaker voorkwamen tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.

### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

#### *Infusiegerelateerde reacties*

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen na toediening van rituximab in klinische onderzoeken waren IRR's (zie tabel 4). Van de 3.189 patiënten die met rituximab behandeld werden, kregen er 1.135 (36%) ten minste één IRR, en 733/3.189 (23%) patiënten kregen een IRR na de eerste infusie van de eerste blootstelling aan rituximab. De incidentie van IRR's nam af bij alle volgende infusies. In klinische onderzoeken kreeg minder dan 1% (17/3.189) van de patiënten een ernstige IRR. In de klinische onderzoeken waren geen IRR's van CTC-graad 4 en geen sterfgevallen vanwege IRR's. Het percentage voorvallen van CTC-graad 3 en van IRR's die resulteerden in terugtrekking verminderde met elke kuur en deze kwamen nog zelden voor vanaf de derde kuur. Premedicatie met intraveneuze glucocorticoïd reduceerde het optreden en de ernst van IRR's significant (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Na het in de handel brengen werden ernstige IRR's met fatale afloop gemeld.

In een onderzoek dat was opgezet om de veiligheid van een snellere infusie van rituximab te beoordelen bij patiënten met reumatoïde artritis, kregen patiënten met matige tot ernstige actieve RA, die geen ernstige IRR hadden gekregen gedurende of binnen 24 uur na de eerste infusie binnen het onderzoek, de mogelijkheid een 2 uur durende intraveneuze infusie van rituximab te ontvangen. Patiënten met een voorgeschiedenis van een ernstige infusiereactie op een behandeling met een biological voor RA werden uitgesloten van deelname. De incidentie, aard en ernst van de IRR's waren vergelijkbaar met die in het verleden werden waargenomen. Er werden geen ernstige IRR's waargenomen.

#### *Infecties*

De totale incidentie van infectie gemeld in klinische onderzoeken was bij benadering 94 per 100 patiëntjaren bij patiënten die met rituximab werden behandeld. De infecties waren voornamelijk mild tot matig van ernst en bestonden voornamelijk uit bovenste luchtweginfecties en urineweginfecties. De incidentie van infecties die ernstig waren of behandeld moesten worden met intraveneuze antibiotica was bij benadering 4 per 100 patiëntjaren. De incidentie van ernstige infecties was niet significant verhoogd na meerdere kuren met rituximab. Infecties van de onderste luchtwegen (waaronder pneumonie) zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken, met een vergelijkbare incidentie in de rituximab- en de controle-groepen.

Ernstige virale infecties zijn gemeld na het in de handel brengen bij patiënten met RA die behandeld werden met rituximab.

Gevalen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met fatale afloop zijn gemeld na gebruik van rituximab voor de behandeling van auto-immuunziekten. Deze auto-immuunziekten omvatten reumatoïde artritis en andere off-label auto-immuunziekten, waaronder systemische lupus erythematosus (SLE) en vasculitis.

Bij patiënten met non-Hodgkin-lymfoom die rituximab ontvingen in combinatie met cytotoxische chemotherapie, zijn gevallen van hepatitis-B-reactivatie gemeld (zie non-Hodgkin-lymfoom). Reactivatie van hepatitis-B-infectie is ook zeer zelden gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis die rituximab ontvingen (zie rubriek 4.4).

#### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

Ernstige cardiale reacties werden gemeld met een incidentie van 1,3 per 100 patiëntjaren bij de met rituximab behandelde patiënten, vergeleken met 1,3 per 100 patiëntjaren bij de met placebo behandelde patiënten. Het percentage patiënten dat cardiale reacties (alle of ernstige) kreeg, steeg niet bij het volgen van meerdere kuren.

#### *Neurologische voorvallen*

Gevalen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) zijn gemeld. Tekenen en symptomen omvatten visuele stoornis, hoofdpijn, insulten en een veranderde geestelijke toestand met of zonder daaraan verbonden hypertensie. Een diagnose van PRES/RPLS vereist bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen. De gemelde gevallen hadden erkende risicofactoren voor PRES/RPLS, waaronder de onderliggende ziekte van de patiënt, hypertensie, immunosuppressieve behandeling en/of chemotherapie.

#### *Neutropenie*

Gevalen van neutropenie werden waargenomen bij behandeling met rituximab, waarvan het merendeel van voorbijgaande aard en mild of matig van ernst was. Neutropenie kan zich verschillende maanden na de toediening van rituximab voordoen (zie rubriek 4.4).

In placebogecontroleerde fasen van klinische onderzoeken ontwikkelde 0,94% (13/1.382) van de patiënten die met rituximab behandeld werden en 0,27% (2/731) van de patiënten die een placebo kregen ernstige neutropenie.

Gevalen van neutropenie, waaronder ernstige met vertraging optredende neutropenie en persisterende neutropenie, zijn na het in de handel brengen zelden gemeld, waarvan sommige gepaard gingen met fatale infecties.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn zeer zelden gemeld.

#### *Laboratoriumafwijkingen*

Hypogammaglobulinemie (IgG of IgM beneden de ondergrens van de normaalwaarde) is waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met rituximab. Na het ontstaan van lage IgG- of IgM-spiegels was er geen toename in het totale aantal infecties of ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Er is een klein aantal gevallen van hypogammaglobulinemie waargenomen bij pediatrische patiënten die met rituximab werden behandeld, spontaan en in de literatuur. In een aantal gevallen waren deze ernstig en was een langdurige immunoglobuline-substitutie therapie nodig. De gevolgen van langdurige depletie van B-cellen bij pediatrische patiënten zijn niet bekend.

#### Ervaring bij granulomatose met polyangiïtis (GPA) en microscopische polyangiïtis (MPA)

*Inductie van remissie bij volwassenen (GPA/MPA-onderzoek 1)*

In GPA/MPA-onderzoek 1 werden 99 volwassen patiënten behandeld met rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal per week gedurende 4 weken) en glucocorticoiden voor inductie van remissie van GPA en MPA (zie rubriek 5.1).

De bijwerkingen die worden weergegeven in tabel 5 zijn alle bijwerkingen die voorkwamen in de rituximabgroep met een incidentie van  $\geq 5\%$  en met een hogere frequentie dan in de vergelijkingsgroep.

**Tabel 5 Bijwerkingen die na 6 maanden voorkwamen bij  $\geq 5\%$  van de volwassen patiënten die rituximab kregen in GPA/MPA-onderzoek 1 (rituximab n=99), met een hogere frequentie dan in de vergelijkingsgroep of tijdens postmarketingonderzoek**

MedDRA systeem/orgaanklasse Bijwerkingen	Frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Urineweginfectie	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaryngitis	5%
Ernstige virale infectie <sup>1</sup>	niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Trombocytopenie	7%
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Cytokinenvrijgavesyndroom	5%
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Hyperkaliëmie	5%
<b>Psychische stoornissen</b>	
Insomnia	14%
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Duizeligheid	10%
Tremor	10%
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Hypertensie	12%
Blozen	5%
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Hoest	12%
Dyspneu	11%
Bloedneus	11%
Neusverstopping	6%
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Diarree	18%
Dyspepsie	6%
Constipatie	5%
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Acne	7%
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Spierspasmen	18%
Artralgie	15%
Rugpijn	10%
Spierzwakte	5%
Skeletspierstelselpijn	5%
Pijn in de extremiteiten	5%

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie
Bijwerkingen	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Perifeer oedeem	16%
<b>Onderzoeken</b>	
Verlaagde hemoglobine	6%

<sup>1</sup> Waargenomen tijdens postmarketingonderzoek. Zie ook de paragraaf hieronder over infecties.

#### *Onderhoudsbehandeling bij volwassenen (GPA/MPA-onderzoek 2)*

In GPA/MPA-onderzoek 2 werden in totaal 57 volwassen patiënten met ernstige, actieve GPA en MPA behandeld met rituximab voor behoud van de remissie (zie rubriek 5.1).

**Tabel 6 Bijwerkingen die voorkwamen bij  $\geq 5\%$  van de volwassen patiënten die rituximab kregen in GPA/MPA-onderzoek 2 (rituximab n=57) met een hogere frequentie dan in de vergelijkingsgroep of tijdens postmarketingonderzoek**

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie
<b>Bijwerking</b>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Bronchitis	14%
Rhinitis	5%
Ernstige virale infectie <sup>1</sup>	niet bekend
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Dyspneu	9%
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Diarree	7%
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Pyrexie	9%
Influenza-achtige ziekte	5%
Perifeer oedeem	5%
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Infusiegerelateerde reacties <sup>2</sup>	12%

<sup>1</sup> Waargenomen tijdens postmarketingonderzoek. Zie ook de paragraaf hieronder over infecties.

<sup>2</sup> Meer informatie over infusiegerelateerde reacties wordt gegeven onder 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

Het algehele veiligheidsprofiel kwam overeen met het bevestigde veiligheidsprofiel van rituximab voor de goedgekeurde auto-immuunindicaties, waaronder GPA/MPA. In totaal kreeg 4% van de patiënten in de rituximab-arm bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling. De meeste bijwerkingen in de rituximab-arm waren licht of matig van intensiteit. Geen van de patiënten in de rituximab-arm kreeg een fatale bijwerking.

De voorvallen die het vaakst werden gemeld en die als bijwerking werden beschouwd, waren infusiegerelateerde reacties en infecties.

#### *Langetermijn follow-up (GPA/MPA-onderzoek 3)*

In een langetermijn observationeel veiligheidsonderzoek werden 97 GPA/MPA-patiënten behandeld met rituximab (gemiddeld 8 infusies [spreiding 1–28]) gedurende maximaal 4 jaar, volgens de standaardpraktijken en naar het oordeel van hun arts. Het algehele veiligheidsprofiel kwam overeen met het bevestigde veiligheidsprofiel van rituximab bij RA en GPA/MPA en er werden geen nieuwe bijwerkingen gemeld.

#### *Pediatrie patiënten*

Er werd een open-label, eenarmig onderzoek uitgevoerd bij 25 pediatrie patiënten met ernstige actieve GPA of MPA. De gehele studieperiode bestond uit een 6 maanden durende remissie-inductiefase met een minimaal 18 maanden durende follow-up tot in totaal 4,5 jaar. Gedurende de follow-upperiode werd rituximab naar het oordeel van de onderzoeker gegeven (17 van de 25 patiënten ontvingen additionele rituximab-behandeling). Het was toegestaan om gelijktijdig behandeld te worden met andere immunosuppressiva (zie rubriek 5.1).

Bijwerkingen die optraden met een incidentie van  $\geq 10\%$  werden beschouwd als gerelateerd aan het geneesmiddel. Deze omvatten: infecties (17 patiënten [68%] in de remissie-inductiefase, 23 patiënten [92%] in de gehele onderzoeksperiode), IRR's (15 patiënten [60%] in de remissie-inductiefase, 17 patiënten [68%] in de gehele onderzoeksperiode) en misselijkheid (4 patiënten [16%] in de remissie-inductiefase, 5 patiënten [20%] in de gehele onderzoeksperiode).

Het veiligheidsprofiel van rituximab was gedurende de gehele onderzoeksperiode vergelijkbaar met wat gerapporteerd werd gedurende de remissie-inductiefase.

Het veiligheidsprofiel van rituximab bij pediatrische patiënten met GPA of MPA was met betrekking tot type, aard en ernst vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met de goedgekeurde auto-immuunindicaties, waaronder volwassenen met GPA of MPA.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Infusiegerelateerde reacties*

In GPA/MPA-onderzoek 1 (onderzoek naar de inductie van remissie bij volwassenen) werden IRR's gedefinieerd als elke bijwerking die binnen 24 uur na een infusie optrad en door de onderzoekers in de veiligheidspopulatie als infusiegerelateerd werd beschouwd. Van de 99 patiënten die werden behandeld met rituximab kregen er 12 (12%) ten minste één IRR. Alle IRR's waren van CTC-graad 1 of 2. De vaakst voorkomende IRR's waren cytokinenvrijgavesyndroom, blozen, keelirritatie en tremor. Rituximab werd gegeven in combinatie met intraveneuze glucocorticoïden, waardoor de incidentie en de ernst van deze voorvallen kunnen verminderen.

In GPA/MPA-onderzoek 2 (onderzoek naar onderhoudsbehandeling bij volwassenen) kregen 7/57 patiënten (12%) in de rituximab-arm ten minste één infusiegerelateerde reactie. De incidentie van IRR-symptomen was het hoogst tijdens of na de eerste infusie (9%) en daalde bij volgende infusies (<4%). Alle IRR-symptomen waren licht of matig van ernst en de meerderheid had betrekking op de systeem/orgaanklassen 'Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen' en 'Huid- en onderhuidaandoeningen'.

De bijwerkingen in het klinische onderzoek met pediatrische patiënten met GPA of MPA werden voornamelijk gezien bij de eerste infusie (8 patiënten [32%]) en namen af met het aantal rituximab-infusies in de loop van de tijd (20% bij de tweede infusie, 12% bij de derde infusie en 8% bij de vierde infusie). De meest voorkomende IRR-verschijnselen die werden gemeld gedurende de remissie-inductiefase, waren: hoofdpijn, huiduitslag, rinorroe en pyrexie (8% voor elk verschijnsel). De IRR-verschijnselen die werden gezien, waren vergelijkbaar met de bekende IRR-verschijnselen bij volwassen patiënten met GPA of MPA die met rituximab behandeld werden. De meeste gemelde IRR's waren graad 1 of graad 2, er werden 2 niet ernstige graad 3 IRR's gemeld. Er werden geen graad 4 of graad 5 IRR's gemeld. Er werd 1 ernstige graad 2 IRR (gegeneraliseerd oedeem dat herstelde onder behandeling) gemeld bij 1 patiënt (zie rubriek 4.4).

#### *Infecties*

In GPA/MPA-onderzoek 1 was het totale aantal infecties ongeveer 237 per 100 patiëntjaren (95% BI 197-285) op het primaire eindpunt van 6 maanden. Infecties waren voornamelijk licht tot matig van ernst en bestonden voornamelijk uit infecties van de bovenste luchtwegen, herpes zoster en urineweginfecties. Het aantal ernstige infecties was ongeveer 25 per 100 patiëntjaren. De ernstige infectie die het vaakst werd gemeld in de rituximabgroep was pneumonie met een frequentie van 4%.

In GPA/MPA-onderzoek 2 kregen 30/57 patiënten (53%) in de rituximab-arm infecties. De incidentie van infecties van alle graden was in beide armen vergelijkbaar. De infecties waren voornamelijk licht tot matig van ernst. De vaakst gemelde infecties in de rituximab-arm waren infecties van de bovenste luchtwegen, gastro-enteritis, urineweginfecties en herpes zoster. De incidentie van ernstige infecties was in beide armen vergelijkbaar (ongeveer 12%). De ernstige infectie die het vaakst werd gemeld in de rituximabgroep was milde of matige bronchitis.

In het klinische onderzoek bij pediatrie patiënten met ernstige actieve GPA en MPA was 91% van de gemelde infecties niet ernstig en was 90% mild tot matig van ernst.

De meest voorkomende infecties in de gehele onderzoeksperiode waren: bovensteluchtweginfectie (48%), influenza (24%), conjunctivitis (20%), nasofaryngitis (20%), ondersteluchtweginfectie (16%), sinusitis (16%), virale bovensteluchtweginfectie (16%), oorinfectie (12%), gastro-enteritis (12%), faryngitis (12%), urineweginfectie (12%). Ernstige infecties werden bij 7 patiënten gemeld (28%), waarbij influenza (2 patiënten [8%]) en ondersteluchtweginfectie (2 patiënten [8%]) de meest gemelde bijwerkingen waren.

Ernstige virale infecties zijn gemeld na het in de handel brengen bij patiënten met GPA of MPA die behandeld werden met rituximab.

#### *Maligniteiten*

In GPA/MPA-onderzoek 1 was de incidentie van maligniteiten bij patiënten die werden behandeld met rituximab in het klinische onderzoek bij GPA en MPA 2,00 per 100 patiëntjaren op de afsluitdatum van het onderzoek (toen de laatste patiënt de follow-upperiode had voltooid). Op basis van gestandaardiseerde incidentieratio's lijkt de incidentie van maligniteiten vergelijkbaar te zijn met de incidentie die eerder is gemeld bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis.

In het klinische onderzoek bij pediatrie patiënten werden met een follow-up tot 54 maanden geen maligniteiten gemeld.

#### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

In GPA/MPA-onderzoek 1 kwamen cardiale voorvallen ongeveer 273 keer per 100 patiëntjaren voor (95% BI 149-470) op het primaire eindpunt van 6 maanden. Het aantal ernstige cardiale voorvallen was 2,1 per 100 patiëntjaren (95% BI 3-15). De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld waren tachycardie (4%) en boezemfibrilleren (3%) (zie rubriek 4.4).

#### *Neurologische voorvallen*

Gevalen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) zijn gemeld bij auto-immuunziekten. Tekenen en symptomen omvatten visuele stoornis, hoofdpijn, insulten en een veranderde geestelijke toestand met of zonder daaraan verbonden hypertensie. Een diagnose van PRES/RPLS vereist bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen. De gemelde gevallen hadden erkende risicofactoren voor PRES/RPLS, waaronder de onderliggende ziekte van de patiënt, hypertensie, immunosuppressieve behandeling en/of chemotherapie.

#### *Hepatitis B-reactivatie*

Een klein aantal gevallen van hepatitis B-activatie, sommige met fatale afloop, is gemeld bij de patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis die na het in de handel brengen met rituximab behandeld werden.

#### *Hypogammaglobulinemie*

Hypogammaglobulinemie (IgA, IgG of IgM beneden de ondergrens van de normaalwaarde) is waargenomen bij volwassen en pediatrie patiënten met GPA en MPA die behandeld werden met rituximab.

In GPA/MPA-onderzoek 1 had 27%, 58% en 51% van de patiënten in de rituximabgroep, met normale immunoglobuline-uitgangswaarden, respectievelijk lage IgA-, IgG- en IgM-waarden na 6 maanden, vergeleken met 25%, 50% en 46% van de patiënten in de cyclofosfamidedgroep. De incidentie van het totale aantal infecties en van ernstige infecties was niet verhoogd na het ontwikkelen van lage IgA-, IgG- of IgM-waarden.

In GPA/MPA-onderzoek 2 werden er geen klinisch significante verschillen tussen de twee behandelingsarmen of verlaging van de totale immunoglobuline-, IgG-, IgM- of IgA-waarden gezien gedurende het onderzoek.

In het klinische onderzoek bij pediatrie patiënten werd gedurende de gehele onderzoeksperiode bij 3/25 (12%) patiënten een voorval van hypogammaglobulinemie gemeld, 18 patiënten (72%) hadden langdurig (gedefinieerd als Ig-waarden beneden de onderste limiet van normaal gedurende ten minste 4 maanden) lage IgG-waarden (waarbij 15 patiënten ook langdurig lage IgM-waarden hadden). Drie patiënten werden behandeld met intraveneus immunoglobuline (IV-IG). Op basis van beperkte gegevens kan niet duidelijk worden vastgesteld of langdurig lage IgG- en IgM-waarden leidden tot een verhoogd risico op ernstige infecties bij deze patiënten. De gevolgen van langdurige B-celdepletie bij pediatrie patiënten is onbekend.

#### *Neutropenie*

In GPA/MPA-onderzoek 1 ontwikkelde 24% van de patiënten in de rituximabgroep (na één kuur) en 23% van de patiënten in de cyclofosfamidegroep neutropenie met CTC-graad 3 of hoger. Neutropenie ging niet gepaard met een waargenomen toename van ernstige infecties bij patiënten die met rituximab werden behandeld.

In GPA/MPA-onderzoek 2 was de incidentie van neutropenie van alle graden 0% bij patiënten behandeld met rituximab vs. 5% bij patiënten behandeld met azathioprine.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn zeer zelden gemeld.

#### Ervaring bij pemphigus vulgaris

#### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel in PV-onderzoek 1 (onderzoek ML22196) en PV-onderzoek 2 (onderzoek WA29330)*

Het veiligheidsprofiel van rituximab in combinatie met een kortetermijnbehandeling met lage doseringen glucocorticoïden bij de behandeling van patiënten met pemphigus vulgaris werd onderzocht in een fase 3-, gerandomiseerd, gecontroleerd, multicenter, open-label onderzoek bij patiënten met pemphigus, waarvan 38 patiënten met pemphigus vulgaris (PV) gerandomiseerd werden naar de rituximabgroep (PV-onderzoek 1). Patiënten die gerandomiseerd werden naar de rituximabgroep, kregen een eerste dosis van 1.000 mg intraveneus op dag 1 van het onderzoek en een tweede dosis van 1.000 mg intraveneus op dag 15 van het onderzoek. Onderhoudsdoses van 500 mg intraveneus werden toegediend na 12 en 18 maanden. Op het moment van recidief konden patiënten 1.000 mg intraveneus toegediend krijgen (zie rubriek 5.1).

In PV-onderzoek 2, een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, multicenter onderzoek met werkzame controle naar de werkzaamheid en veiligheid van rituximab in vergelijking met die van mycofenolaatmofetil (MMF) bij patiënten met matig ernstige tot ernstige PV waarbij behandeling met orale corticosteroïden vereist was, werden 67 PV patiënten gedurende maximaal 52 weken behandeld met rituximab (eerste dosis 1000 mg intraveneus op dag 1 van het onderzoek en een tweede dosis van 1000 mg intraveneus op dag 15, herhaald in week 24 en 26) (zie rubriek 5.1).

Het veiligheidsprofiel van rituximab bij PV kwam overeen met het bevestigde profiel bij andere goedgekeurde auto-immuunindicaties.

#### *Lijst van bijwerkingen in tabelvorm in PV-onderzoek 1 en 2*

De bijwerkingen in PV-onderzoek 1 en 2 zijn weergegeven in tabel 7. In PV-onderzoek 1 werden alle bijwerkingen die voorkwamen met een incidentie van  $\geq 5\%$  bij PV-patiënten die behandeld werden met rituximab, met een absoluut verschil in incidentie van  $\geq 2\%$  tussen de met rituximab behandelde groep en de groep die de standaarddosering prednison kreeg tot maand 24, beschouwd als bijwerkingen. Bij geen van de patiënten in PV-onderzoek 1 werd de deelname aan het onderzoek stopgezet vanwege bijwerkingen. In PV-onderzoek 2 werden ongewenste voorvallen die voorkwamen met een incidentie van  $\geq 5\%$  bij patiënten in de rituximabgroep en die beoordeeld werden als gerelateerd aan het geneesmiddel, als bijwerkingen beschouwd.

**Tabel 7 Bijwerkingen bij met rituximab behandelde patiënten met pemphigus vulgaris in PV-onderzoek 1 (tot maand 24) en PV-onderzoek 2 (tot week 52) of tijdens postmarketingonderzoek**

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	bovenste-luchtweginfectie	herpesvirusinfectie herpes zoster orale herpes conjunctivitis nasofaryngitis orale candidiasis urine-weginfectie	ernstige virale infectie <sup>1</sup>
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>		huidpapilloom	
<b>Psychische stoornissen</b>	persisterende depressieve stoornis	ernstige depressie prikkelbaarheid	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn	duizeligheid	
<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		pijn in de bovenbuik	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	alopecia	pruritus urticaria huidaandoening	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		skeletspierstelselpijn artralgie rugpijn	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		vermoeidheid asthenie pyrexie	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	infusiegerelateerde reacties <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> Waargenomen tijdens postmarketingonderzoek. Zie ook de paragraaf hieronder over infecties.  
<sup>2</sup> Infusiegerelateerde reacties in PV-onderzoek 1 omvatten symptomen die gerapporteerd werden bij de eerstvolgende afspraak na elke infusie en ongewenste voorvallen die voorkwamen op de dag van de infusie of de dag daarop. De meest voorkomende symptomen/MedDRA-voorkeurstermen van een infusiegerelateerde reactie in PV-onderzoek 1 waren hoofdpijn, rillingen, hoge bloeddruk, misselijkheid, asthenie en pijn.  
De meest voorkomende symptomen/MedDRA-voorkeurstermen van een infusiegerelateerde reactie in PV-onderzoek 2 waren dyspneu, erytheem, hyperhidrose, overmatig blozen/opvliegers, hypotensie/lage bloeddruk en rash/rash pruritus.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Infusiegerelateerde reacties*

In PV-onderzoek 1 kwamen infusiegerelateerde reacties vaak voor (58%). Nagenoeg alle infusiegerelateerde reacties waren mild tot matig van ernst. Het percentage patiënten dat een infusiegerelateerde reactie kreeg was 29% (11 patiënten), 40% (15 patiënten), 13% (5 patiënten) en 10% (4 patiënten) na respectievelijk de eerste, tweede, derde en vierde infusie. Bij geen van de patiënten werd de deelname aan het onderzoek stopgezet vanwege infusiegerelateerde reacties. De symptomen van infusiegerelateerde reacties waren vergelijkbaar qua type en ernst met die bij RA- en GPA/MPA-patiënten.

In PV-onderzoek 2 kwamen IRR's voornamelijk voor bij de eerste infusie en met een lagere frequentie bij volgende infusies: respectievelijk 17,9%, 4,5%, 3% en 3% van de patiënten kreeg IRR's bij de eerste, tweede, derde en vierde infusie. Bij 11/15 patiënten die ten minste één IRR kregen, was de IRR van graad 1 of 2. Graad  $\geq 3$  IRR's, die werden gemeld bij 4/15 patiënten, leidden tot stopzetting van de rituximab-behandeling; drie van de vier patiënten kregen ernstige (levensbedreigende) IRR's. Ernstige IRR's kwamen voor bij de eerste (2 patiënten) of tweede (1 patiënt) infusie en verdwenen met symptomatische behandeling.



### *Infecties*

In PV-onderzoek 1 kregen 14 patiënten (37%) in de rituximabgroep behandelingsgerelateerde infecties, vergeleken met 15 patiënten (42%) in de groep die een standaarddosering prednison kreeg. De vaakst voorkomende infecties in de rituximabgroep waren herpes-simplex- en herpes-zosterinfecties, bronchitis, urineweginfectie, schimmelinfectie en conjunctivitis. Drie patiënten (8%) in de rituximabgroep kregen in totaal 5 ernstige infecties (*Pneumocystis jiroveci*-pneumonie, infectieuze trombose, ontsteking van tussenwervelschijf, longinfectie, stafylokokken-sepsis) en één patiënt (3%) in de groep met standaarddosering prednison kreeg een ernstige infectie (*Pneumocystis jiroveci*-pneumonie).

In PV-onderzoek 2 kregen 42 patiënten (62,7%) in de rituximabgroep infecties. De meest voorkomende infecties in de rituximabgroep waren bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, orale candidiasis en urineweginfectie. Zes patiënten (9%) in de rituximabgroep kregen ernstige infecties.

Ernstige virale infecties zijn gemeld na het in de handel brengen bij patiënten met PV die behandeld werden met rituximab.

### *Laboratoriumafwijkingen*

In PV-onderzoek 2, in de rituximabgroep, kwamen zowel een voorbijgaande verlaging van het aantal lymfocyten, veroorzaakt door een vermindering van de perifere T-celpopulaties, als een voorbijgaande verlaging van de fosforspiegels zeer vaak voor na de infusie. Deze werden beschouwd als veroorzaakt door premedicatie met i.v. methylprednisolon.

In PV-onderzoek 2 kwamen lage IgG- en IgM-waarden respectievelijk vaak en zeer vaak voor. Er was echter geen bewijs voor een verhoogd risico op ernstige infecties na het ontwikkelen van lage IgG- of IgM-waarden.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte ervaring uit klinische onderzoeken bij mensen met doses hoger dan de goedgekeurde dosis van de intraveneuze vorm van rituximab. De hoogste intraveneuze dosis rituximab die tot op heden bij mensen getest is, is 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>), onderzocht in een dosis-escalatieonderzoek bij patiënten met CLL. Er kwamen geen extra veiligheidssignalen aan het licht.

Bij patiënten die een overdosis krijgen, dient de infusie onmiddellijk onderbroken te worden en ze dienen nauwlettend gecontroleerd te worden.

Na het in de handel brengen zijn vijf gevallen van een overdosering met rituximab gemeld. Bij drie gevallen werd geen bijwerking gemeld. De twee bijwerkingen die werden gemeld waren griepachtige symptomen bij een dosis van 1,8 g rituximab en fataal respiratoir falen bij een dosis van 2 g rituximab.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FA01

Ruxience is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab bindt specifiek aan het transmembraanantigeen CD20, een niet-geglycosyleerd fosfoproteïne, voorkomend op pre-B- en rijpe B-lymfocyten. Dit antigeen komt tot expressie bij >95% van alle B-cel non-Hodgkin-lymfomen.

CD20 komt voor op zowel normale als maligne B-cellen, maar niet op hematopoëtische stamcellen, pro-B-cellen, normale plasmacellen of ander normaal weefsel. Dit antigeen wordt niet geïnternaliseerd na antilichaambinding en het wordt niet van het celoppervlak afgestoten. CD20 circuleert niet als vrij antigeen in het plasma en het gaat daarom geen competitie aan wat betreft antilichaambinding.

Het Fab-domein van rituximab bindt aan het CD20-antigeen op B-lymfocyten en het Fc-domein kan immunologische effectorfuncties rekruteren om lysis van B-cellen te mediëren. Mogelijke mechanismen van de effector-gemedieerde cellysis omvatten complement-afhankelijke cytotoxiciteit (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) voortkomend uit C1q-binding en antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) gemedieerd door een of meer van de Fc $\gamma$ -receptoren op het oppervlak van granulocyten, macrofagen en NK-cellen. Het is ook aangetoond dat binding van rituximab aan CD20-antigeen op B-lymfocyten celdood via apoptose induceert.

De aantallen B-cellen in het perifere bloed daalden beneden de normaalwaarden na voltooiing van de eerste dosis rituximab. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische maligniteiten, begon het herstel van het aantal B-cellen binnen 6 maanden na de behandeling. Doorgaans keerde het aantal B-cellen terug naar normale waarden binnen 12 maanden na voltooiing van de behandeling, alhoewel dit bij sommige patiënten langer kan duren (tot een mediane hersteltijd van 23 maanden na de inductiebehandeling). Bij patiënten met reumatoïde artritis werd onmiddellijke depletie van B-cellen in het perifere bloed waargenomen na twee infusies van 1.000 mg rituximab met een tussenperiode van 14 dagen. De aantallen B-cellen in het perifere bloed begonnen toe te nemen vanaf week 24 en aanwijzingen voor repopulatie werden bij de meeste patiënten waargenomen tegen week 40, ongeacht of rituximab als monotherapie werd toegediend of in combinatie met methotrexaat. Een klein deel van de patiënten had een verlengde depletie van perifere B-cellen die 2 jaar of langer aanhield na de laatste dosis rituximab. Bij patiënten met GPA of MPA nam het aantal B-cellen in het perifere bloed af tot <10 cellen/ $\mu$ l na twee wekelijkse infusies van 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab en bleef het aantal bij de meeste patiënten op dit niveau tot aan het tijdstip van 6 maanden. De meeste patiënten (81%) vertoonden verschijnselen van terugkeer van B-cellen, met waarden van >10 cellen/ $\mu$ l in maand 12, toenemend naar 87% van de patiënten in maand 18.

### Klinische ervaring bij non-Hodgkin-lymfoom en bij chronische lymfatische leukemie

#### Folliculair lymfoom

##### *Monotherapie*

Aanvangsbehandeling, eenmaal per week gedurende 4 weken

In het hoofdonderzoek kregen 166 patiënten met gerecidiveerd of chemoresistent, laaggradig of folliculair B-cel-NHL 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab als intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende 4 weken. Het totale responspercentage (*overall response rate*, ORR) in de intent-to-treat (ITT) - populatie was 48% (95% BI; 41%-56%), waarvan 6% een complete respons (CR) en 42% een partiële respons (PR). Bij patiënten met een respons was de verwachte mediane tijd tot progressie (TTP) 13,0 maanden. In een subgroepanalyse was de ORR hoger bij patiënten met IWF B, C en D histologische subtypes dan bij patiënten met het IWF A-subtype (58% vs. 12%), hoger bij patiënten bij wie de grootste laesie <5 cm was dan bij patiënten bij wie de grootste diameter >7 cm was (53% vs. 38%) en hoger bij patiënten met een voor chemotherapie gevoelig recidief dan bij patiënten met een chemoresistent (gedefinieerd als een responsduur <3 maanden) recidief (50% vs. 22%). De ORR was 78% bij patiënten die eerder waren behandeld met een autologe beenmergtransplantatie (ABMT) versus 43% bij patiënten zonder ABMT. Noch leeftijd, geslacht, lymfoomgraad, initiële diagnose,

aanwezigheid of afwezigheid van hoge tumorlast, normale of hoge LDH noch de aanwezigheid van extranodale ziekte hadden een statistisch significant effect (Fishers exacte test) op de respons op rituximab. Er werd een statistisch significante correlatie gezien tussen de responspercentages en betrokkenheid van het beenmerg. Veertig procent van de patiënten met betrokkenheid van het beenmerg vertoonde een respons vergeleken met 59% van de patiënten zonder betrokkenheid van het beenmerg ( $p=0,0186$ ). Deze bevinding werd niet ondersteund door een stapsgewijze logistische regressieanalyse waarbij de volgende factoren als prognostische factoren werden geïdentificeerd: histologisch type, bcl-2-positiviteit bij aanvang van de behandeling, resistentie tegen de laatste chemotherapie en een hoge tumorlast.

#### Aanvangsbehandeling, eenmaal per week gedurende 8 weken

In een multicenter, enkelarmig onderzoek kregen 37 patiënten met gerecidiveerd of chemoresistent, laaggradig of folliculair B-cel-NHL 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab als intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende acht weken. De ORR was 57% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI); 41%–73%; CR 14%, PR 43%) met een verwachte mediane TTP voor patiënten met een respons van 19,4 maanden (spreiding 5,3 tot 38,9 maanden).

#### Aanvangsbehandeling, hoge tumorlast, eenmaal per week gedurende 4 weken

In samengevoegde gegevens van drie onderzoeken kregen 39 patiënten met gerecidiveerd of chemoresistent, laaggradig of folliculair B-cel-NHL met een hoge tumorlast (één laesie  $\geq 10$  cm in diameter) 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab als intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken. De ORR was 36% (95% BI; 21%–51%; CR 3%, PR 33%) met een mediane TTP voor patiënten met een respons van 9,6 maanden (spreiding 4,5 tot 26,8 maanden).

#### Herbehandeling, eenmaal per week gedurende 4 weken

In een multicenter, enkelarmig onderzoek werden 58 patiënten met gerecidiveerd of chemoresistent, laaggradig of folliculair B-cel-NHL, die na een eerdere kuur met rituximab een objectieve klinische respons hadden bereikt, herbehandeld met 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab als intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken. Drie van de patiënten hadden voor opname in het onderzoek twee kuren met rituximab ondergaan en in dit onderzoek werd aldus een derde kuur gegeven. Twee patiënten in het onderzoek werden tweemaal herbehandeld. Voor de 60 herbehandelingen in het onderzoek was de ORR 38% (95% BI; 26%–51%; CR 10%, PR 28%) met een verwachte mediane TTP voor patiënten met een respons van 17,8 maanden (spreiding 5,4 tot 26,6 maanden). Dit is gunstiger in vergelijking met de TTP bereikt na de eerste kuur met rituximab (12,4 maanden).

#### *Aanvangsbehandeling, in combinatie met chemotherapie*

In een open-label gerandomiseerd onderzoek werden in totaal 322 niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom gerandomiseerd naar CVP-chemotherapie (cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> tot een maximum van 2 mg op dag 1 en prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-5) elke 3 weken gedurende 8 cycli of naar rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met CVP (R-CVP). Rituximab werd toegediend op de eerste dag van elke behandelingscyclus. In totaal 321 patiënten (162 R-CVP, 159 CVP) kregen behandeling en werden geanalyseerd op werkzaamheid. De mediane follow-up van patiënten was 53 maanden. R-CVP leidde tot een significant voordeel ten opzichte van CVP voor het primaire eindpunt, tijd tot falen van de behandeling (27 maanden vs. 6,6 maanden,  $p<0,0001$ , log-rank test). Het percentage patiënten met een tumorrespons (CR, CRu, PR) was significant hoger ( $p<0,0001$  Chi-Square test) in de R-CVP-groep (80,9%) dan in de CVP-groep (57,2%). Behandeling met R-CVP verlengde significant de tijd tot ziekteprogressie of overlijden in vergelijking met CVP, respectievelijk 33,6 maanden en 14,7 maanden ( $p<0,0001$ , log-rank test). De mediane responsduur was 37,7 maanden in de R-CVP-groep en was 13,5 maanden in de CVP-groep ( $p<0,0001$ , log-rank test).

Het verschil tussen de behandelingsgroepen met betrekking tot de algehele overleving toont een significant klinisch verschil aan ( $p=0,029$ , log-rank test gestratificeerd naar centrum): de overlevingspercentages na 53 maanden waren 80,9% voor patiënten in de R-CVP-groep in vergelijking met 71,1% voor patiënten in de CVP-groep.

Resultaten van drie andere gerandomiseerde onderzoeken waarbij rituximab werd gebruikt in combinatie met andere chemotherapie dan CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- $\alpha$ ) hebben ook significante verbeteringen aangetoond in de responspercentages, tijdsafhankelijke parameters en ook in de algehele overleving. De belangrijkste resultaten van alle vier onderzoeken zijn samengevat in tabel 8.

**Tabel 8 Samenvatting van de belangrijkste resultaten van vier gerandomiseerde fase III-onderzoeken ter evaluatie van het voordeel van rituximab met verschillende chemotherapieën bij folliculair lymfoom**

Onderzoek	Behandeling, N	Mediane FU, maanden	ORR, %	CR, %	Mediane TTF/PFS/EFS maanden	OS-percentages, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediane TTP: 14,7 33,6 p<0,0001	53 maanden 71,1 80,9 p=0,029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediane TTF: 2,6 jaar Niet bereikt p<0,001	18 maanden 90 95 p=0,016
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediane PFS: 28,8 Niet bereikt p<0,0001	48 maanden 74 87 p=0,0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediane EFS: 36 Niet bereikt p<0,0001	42 maanden 84 91 p=0,029

EFS – voorvalvrije overleving (*Event Free Survival*)

TTP – tijd tot progressie of overlijden (*Time To Progression or death*)

PFS – progressievrije overleving (*Progression-Free Survival*)

TTF – tijd tot falen van de behandeling (*Time to Treatment Failure*)

OS-percentages – overlevingspercentages op het moment van analyse

### Onderhoudsbehandeling

#### Niet eerder behandeld folliculair lymfoom

In een prospectief, open-label, internationaal multicenter fase III-onderzoek kregen 1.193 patiënten met niet eerder behandeld gevorderd folliculair lymfoom een inductiebehandeling met R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) of R-FCM (n=44), volgens de keus van de onderzoeker. In totaal 1.078 patiënten vertoonden een respons op de inductiebehandeling, van wie 1.018 patiënten gerandomiseerd werden naar rituximab als onderhoudsbehandeling (n=505) of observatie (n=513). De twee onderzoeksgroepen waren goed in balans wat betreft de uitgangskennmerken en de ziekte-toestand. De onderhoudsbehandeling met rituximab bestond uit een enkelvoudige infusie van rituximab van 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, toegediend eenmaal in de 2 maanden tot progressie van de ziekte of voor een maximale periode van 2 jaar.

De vooraf gespecificeerde primaire analyse werd uitgevoerd bij een mediane observatietijd van 25 maanden vanaf randomisatie, de onderhoudsbehandeling met rituximab resulteerde in een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt van de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS) vergeleken met observatie bij patiënten met niet eerder behandeld folliculair lymfoom (tabel 9).

Een significant voordeel van de onderhoudsbehandeling met rituximab werd ook waargenomen voor de secundaire eindpunten voorvalvrije overleving (EFS), tijd tot de volgende antilymfoombehandeling (*Time to Next anti-Lymphoma Treatment, TNLT*), tijd tot de volgende chemotherapie (*Time to Next*

Chemotherapy Treatment, TNCT) en totaal responspercentage (Overall Response Rate, ORR) in de primaire analyse (tabel 9).

Gegevens van de verlengde follow-up van patiënten in het onderzoek (mediane follow-up van 9 jaar) bevestigden het voordeel op lange termijn van rituximab als onderhoudsbehandeling met betrekking tot PFS, EFS, TNLT en TNCT (tabel 9).

**Tabel 9 Overzicht van de werkzaamheidsresultaten van rituximab als onderhoudsbehandeling vs. observatie bij de in het protocol gedefinieerde primaire analyse en na 9 jaar mediane follow-up (eindanalyse)**

	Primaire analyse (Mediane FU: 25 maanden)		Eindanalyse (Mediane FU: 9,0 jaar)	
	Observatie N=513	Rituximab N=505	Observatie N=513	Rituximab N=505
<b>Primaire werkzaamheid</b>				
Progressievrije overleving (mediaan)	NB	NB	4,06 jaar	10,49 jaar
log-rank p-waarde	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% BI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
risicoreductie	50%		39%	
<b>Secundaire werkzaamheid</b>				
Algehele overleving (mediaan)	NB	NB	NB	NB
log-rank p-waarde	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95% BI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
risicoreductie	11%		-6%	
Voorvalvrije overleving (mediaan)	38 maanden	NB	4,04 jaar	9,25 jaar
log-rank p-waarde	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% BI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
risicoreductie	46%		36%	
TNLT (mediaan)	NB	NB	6,11 jaar	NB
log-rank p-waarde	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (95% BI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
risicoreductie	39%		34%	
TNCT (mediaan)	NB	NB	9,32 jaar	NB
log-rank p-waarde	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95% BI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
risicoreductie	40%		39%	
Totaal responspercentage*	55%	74%	61%	79%
chi-kwadraattoets p-waarde	<0,0001		<0,0001	
oddsratio (95% BI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Totaal responspercentage (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
Chi-Square test p-waarde	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (95% BI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

\* aan het einde van de onderhoudsbehandeling/observatie; de resultaten van de eindanalyse zijn gebaseerd op een mediane follow-up van 73 maanden.

FU: follow-up; NB: niet bereikt op het moment van de klinische cut off, TNCT: tijd tot de volgende behandeling met chemotherapie (*Time to Next Chemotherapy Treatment*); TNLT: tijd tot de volgende antilymfoombehandeling (*Time to Next anti-Lymphoma Treatment*).

Onderhoudsbehandeling met rituximab gaf een consistent voordeel in alle vooraf gedefinieerde, geteste subgroepen: geslacht (man, vrouw), leeftijd (<60 jaar, ≥60 jaar), FLIPI-score (≤1, 2 of ≥3), inductiebehandeling (R-CHOP, R-CVP of R-FCM) en ongeacht de kwaliteit van respons op de inductiebehandeling (CR, CRu of PR). Verkennende analyses van het voordeel van de onderhoudsbehandeling vertoonden een minder uitgesproken effect bij oudere patiënten (>70 jaar), de steekproefomvang was echter klein.

## Gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom

In een prospectief, open-label, internationaal, multicenter fase III-onderzoek werden 465 patiënten met gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom in de eerste stap gerandomiseerd naar inductiebehandeling met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon, n=231) of rituximab plus CHOP (R-CHOP, n=234). De twee behandelingsgroepen waren goed in balans met betrekking tot de uitgangskennmerken en de ziekte-toestand. In totaal 334 patiënten die een volledige of partiële remissie bereikten na de inductiebehandeling, werden in een tweede stap gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met rituximab (n=167) of observatie (n=167). De onderhoudsbehandeling met rituximab bestond uit een enkelvoudige infusie van rituximab van 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, toegediend eenmaal in de 3 maanden tot progressie van de ziekte of voor een maximale periode van twee jaar.

De eindanalyse van de werkzaamheid omvatte alle patiënten die gerandomiseerd werden naar beide delen van het onderzoek. Na een mediane observatietijd van 31 maanden voor patiënten die gerandomiseerd werden naar de inductiefase verbeterde R-CHOP de uitkomst significant voor patiënten met gerecidiveerd/refractair folliculair lymfoom in vergelijking met CHOP (zie tabel 10).

**Tabel 10 Inductiefase: overzicht van de werkzaamheidsresultaten van CHOP vs. R-CHOP (31 maanden mediane observatietijd)**

	CHOP	R-CHOP	p-waarde	Risicoreductie <sup>1)</sup>
<b>Primaire werkzaamheid</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	NB
CR <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	NB
PR <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	NB

<sup>1)</sup> Schattingen zijn berekend door middel van hazard ratio's

<sup>2)</sup> Laatste tumorrespons zoals beoordeeld door de onderzoeker. De "primaire" statistische test voor "respons" was de trend test van CR versus PR versus non-respons (p<0,0001)

Afkortingen: NB: , niet beschikbaar; ORR: totaal responspercentage; CR: complete respons; PR: partiële respons

Voor patiënten gerandomiseerd naar de onderhoudsfase van het onderzoek bedroeg de mediane observatietijd 28 maanden vanaf de randomisatie naar onderhoudsbehandeling. Onderhoudsbehandeling met rituximab leidde tot een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt, PFS (tijd van randomisatie naar onderhoudsbehandeling tot recidief, progressie van de ziekte of overlijden) in vergelijking met alleen observatie (p<0,0001 log-rank test). De mediane PFS bedroeg 42,2 maanden in de arm met rituximab als onderhoudsbehandeling in vergelijking met 14,3 maanden in de observatie-arm. Met behulp van de Cox-regressieanalyse was het risico op het ondergaan van ziekteprogressie of overlijden gereduceerd met 61% met rituximab als onderhoudsbehandeling vergeleken met observatie (95% BI; 45%-72%). De met de Kaplan-Meier-methode geschatte progressievrije percentages na 12 maanden bedroegen 78% in de groep met rituximab als onderhoudsbehandeling ten opzichte van 57% in de observatiegroep. Een analyse van de algehele overleving bevestigde het significante voordeel van rituximab als onderhoudsbehandeling ten opzichte van observatie (p=0,0039 log-rank test). Onderhoudsbehandeling met rituximab verminderde het risico op overlijden met 56% (95% BI; 22%-75%).

**Tabel 11 Onderhoudsfase: overzicht van de werkzaamheidsresultaten van rituximab vs. observatie (28 maanden mediane observatietijd)**

Werkzaamheidsparameter	Kaplan-Meier-schatting van de mediane tijd tot voorval (maanden)			Risicoreductie
	Observatie (N=167)	Rituximab (N=167)	Log-rank p-waarde	
Progressievrije overleving (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Algehele overleving	NB	NB	0,0039	56%

Werkzaamheids-parameter	Kaplan-Meier-schatting van de mediane tijd tot voorval (maanden)			Risicoreductie
	Observatie (N=167)	Rituximab (N=167)	Log-rank p-waarde	
Tijd tot nieuwe lymfoombehandeling	20,1	38,8	<0,0001	50%
Ziektevrije overleving <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
Subgroepanalyse 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	NB	NB	0,0348	55%
R-CHOP	NB	NB	0,0482	56%

NB: niet bereikt; <sup>a</sup>: alleen van toepassing op patiënten die een CR bereiken

Het voordeel van rituximab als onderhoudsbehandeling werd bevestigd voor alle geanalyseerde subgroepen, ongeacht de inductiebehandeling (CHOP of R-CHOP) of kwaliteit van de respons op de inductiebehandeling (CR of PR) (tabel 11). Rituximab als onderhoudsbehandeling verlengde de mediane PFS significant, zowel bij patiënten die een respons vertoonden op CHOP als inductiebehandeling (mediane PFS 37,5 maanden vs. 11,6 maanden,  $p < 0,0001$ ), als bij patiënten die een respons vertoonden op R-CHOP als inductiebehandeling (mediane PFS 51,9 maanden vs. 22,1 maanden,  $p = 0,0071$ ). Hoewel de subgroepen klein waren, leverde rituximab als onderhoudsbehandeling een significant voordeel op wat betreft de algehele overleving voor zowel patiënten die een respons vertoonden op CHOP als voor patiënten die een respons vertoonden op R-CHOP, hoewel er een langere follow-up nodig is om deze waarneming te bevestigen.

#### Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen

In een gerandomiseerd, open-label onderzoek kregen in totaal 399 niet eerder behandelde oudere patiënten (leeftijd 60 tot 80 jaar) met diffuus grootcellig B-cellymfoom standaard CHOP-chemotherapie (cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> tot een maximum van 2 mg op dag 1, en prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-5) elke 3 weken gedurende 8 cycli, of rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> plus CHOP (R-CHOP). Rituximab werd toegediend op de eerste dag van de behandelingscyclus.

De eindanalyse van de werkzaamheid omvatte alle gerandomiseerde patiënten (197 CHOP, 202 R-CHOP) en had een mediane follow-upperiode van ongeveer 31 maanden. De twee behandelingsgroepen waren goed in balans met betrekking tot de uitgangskennmerken en de ziekte-toestand. De eindanalyse bevestigde dat behandeling met R-CHOP gepaard ging met een klinisch relevante en statistisch significante verbetering in de duur van de voorvalvrije overleving (de voornaamste werkzaamheidsparameter waarbij de voorvallen overlijden, recidief of progressie van lymfoom, of instelling van een nieuwe antilymfoombehandeling waren) ( $p = 0,0001$ ). De Kaplan-Meier-schattingen van de mediane duur van de voorvalvrije overleving waren 35 maanden in de R-CHOP-arm vergeleken met 13 maanden in de CHOP-arm, wat een risicovermindering van 41% betekent. Na 24 maanden waren de schattingen voor de algehele overleving 68,2% in de R-CHOP-arm vergeleken met 57,4% in de CHOP-arm. Een volgende analyse van de duur van de algehele overleving, uitgevoerd met een mediane follow-upperiode van 60 maanden, bevestigde het voordeel van behandeling met R-CHOP ten opzichte van behandeling met CHOP ( $p = 0,0071$ ) met een risicovermindering van 32%.

De analyse van alle secundaire parameters (responspercentages, progressievrije overleving, ziektevrije overleving, duur van de respons) controleerde het effect van de behandeling van R-CHOP in vergelijking met CHOP. Het percentage complete respons na cyclus 8 was 76,2% in de R-CHOP-groep en 62,4% in de CHOP-groep ( $p = 0,0028$ ). Het risico van ziekteprogressie was verminderd met

46% en het risico op een recidief met 51%. Bij alle subgroepen van patiënten (geslacht, leeftijd, voor leeftijd aangepaste IPI, Ann Arbor-stadium, ECOG,  $\beta$ 2-microglobuline, LDH, albumine, B-symptomen, een hoge tumorlast, extranodale locaties, beenmergbetrokkenheid) waren de risicoverhoudingen voor voorvalvrije overleving en algehele overleving (R-CHOP vergeleken met CHOP) minder dan respectievelijk 0,83 en 0,95. R-CHOP werd in verband gebracht met verbeteringen in de uitkomst voor patiënten met zowel een hoog als een laag risico volgens de voor leeftijd aangepaste IPI.

### Klinische laboratoriumbevindingen

Bij 67 patiënten, die onderzocht werden op humaan anti-murien-antilichaam (*human anti-mouse antibody*, HAMA), werd geen reactie hierop waargenomen. Bij 356 patiënten, die onderzocht werden op antigeneesmiddel-antilichamen (*anti-drug antibody*, ADA), was 1,1% (4 patiënten) positief.

### Chronische lymfatische leukemie

In twee open-label, gerandomiseerde onderzoeken werden in totaal 817 niet eerder behandelde patiënten en 552 patiënten met gerecidiveerd/refractair CLL gerandomiseerd naar FC-chemotherapie (fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosfamide 250 mg/m<sup>2</sup>, dag 1-3) elke 4 weken gedurende 6 cycli of naar rituximab in combinatie met FC (R-FC). Rituximab werd toegediend in een dosering van 375 mg/m<sup>2</sup> tijdens de eerste cyclus één dag voorafgaand aan de chemotherapie en in een dosering van 500 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke volgende behandelingscyclus. Patiënten werden uitgesloten van het onderzoek bij gerecidiveerde/refractaire CLL als zij eerder waren behandeld met monoklonale antilichamen of als ze refractair waren (gedefinieerd als het niet bereiken van een partiële remissie gedurende minstens 6 maanden) voor fludarabine of een nucleoside analoog. In totaal werden 810 patiënten (403 R-FC, 407 FC) voor het eerstelijnsonderzoek (tabel 12a en tabel 12b) en 552 patiënten (276 R-FC, 276 FC) voor het onderzoek naar gerecidiveerde/refractaire CLL (tabel 13) geanalyseerd op werkzaamheid.

In het eerstelijnsonderzoek was de mediane PFS na een mediane observatietijd van 48,1 maanden, 55 maanden in de R-FC-groep en 33 maanden in de FC-groep ( $p < 0,0001$ , log-rank test). De analyse van de algehele overleving toonde een significant voordeel van de R-FC-behandeling ten opzichte van FC-chemotherapie alleen ( $p = 0,0319$ , log-rank test) (tabel 12a). Het voordeel met betrekking tot de PFS werd consistent waargenomen in de meeste patiëntensubgroepen, geanalyseerd naar ziekterisico bij aanvang van het onderzoek (d.w.z. Binet-stadia A-C) (tabel 12b).

**Tabel 12a Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie**  
**Overzicht van de werkzaamheidsresultaten voor rituximab plus FC vs. FC**  
**alleen - 48,1 maanden mediane observatietijd**

Werkzaamheidsparameter	Kaplan-Meier-schatting van de mediane tijd tot voorval (maanden)			Risicoreductie
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-rank p-waarde	
Progressievrije overleving (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Algehele overleving	NB	NB	0,0319	27%
Voorvalvrije overleving	31,3	51,8	<0,0001	44%
Responspercentage (CR, nPR, of PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.v.t.
CR-percentages	16,9%	36,0%	<0,0001	n.v.t.
Duur van de respons*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Ziektevrije overleving (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tijd tot nieuwe behandeling	47,2	69,7	<0,0001	42%

Responspercentage en CR-percentages geanalyseerd met behulp van de Chi-square test. NB: niet bereikt; n.v.t.: niet van toepassing

\*: alleen van toepassing voor patiënten die een CR, nPR of PR bereiken

\*\*: alleen van toepassing op patiënten die een CR bereiken



**Tabel 12b Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie  
Hazard ratio's van progressievrije overleving naar Binet-stadium (ITT) –  
48,1 maanden mediane observatietijd**

Progressievrije overleving (PFS)	Aantal patiënten		Hazard ratio (95% BI)	p-waarde (Wald-test, niet aangepast)
	FC	R-FC		
Binet-stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet-stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet-stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

BI: betrouwbaarheidsinterval

In het onderzoek naar gerecidiveerde/refractaire CLL was de mediane progressievrije overleving (primair eindpunt) 30,6 maanden in de R-FC-groep en 20,6 maanden in de FC-groep ( $p=0,0002$ , log-rank test). Het voordeel met betrekking tot de PFS werd waargenomen in bijna alle patiëntensubgroepen, geanalyseerd naar ziekterisico bij aanvang van het onderzoek. Een kleine maar niet significante verbetering in de algehele overleving werd gemeld in de R-FC-arm vergeleken met de FC-arm.

**Tabel 13 Behandeling van gerecidiveerde/refractaire chronische lymfatische leukemie - overzicht van de werkzaamheidsresultaten voor rituximab plus FC vs. FC alleen (25,3 maanden mediane observatietijd)**

Werkzaamheidsparameter	Kaplan-Meier-schatting van de mediane tijd tot voorval (maanden)			Risicoreductie
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-rank p-waarde	
Progressievrije overleving (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Algehele overleving	51,9	NB	0,2874	17%
Voorvalvrije overleving	19,3	28,7	0,0002	36%
Responspercentage (CR, nPR, of PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.v.t.
CR-percentages	13,0%	24,3%	0,0007	n.v.t.
Duur van de respons*	27,6	39,6	0,0252	31%
Ziektevrije overleving (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tijd tot nieuwe CLL-behandeling	34,2	NB	0,0024	35%

Responspercentage en CR-percentages geanalyseerd met behulp van de Chi-square test.

\*: alleen van toepassing op patiënten die een CR, nPR of PR bereiken; NB: niet bereikt n.v.t.: niet van toepassing

\*\*: alleen van toepassing op patiënten die een CR bereiken;

Resultaten van andere ondersteunende onderzoeken met rituximab in combinatie met andere chemotherapieën (waaronder CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine en cladribine) voor de behandeling van niet eerder behandelde patiënten met CLL en/of patiënten met gerecidiveerde/refractaire CLL hebben ook hoge totale responspercentages aangetoond met voordeel met betrekking tot de PFS-percentages, zij het met een bescheiden hogere toxiciteit (met name myelotoxiciteit). Deze onderzoeken ondersteunen het gebruik van rituximab met elke chemotherapie.

Gegevens van ongeveer 180 patiënten die vooraf waren behandeld met rituximab lieten klinisch voordeel zien (waaronder CR) en ondersteunen herbehandeling met rituximab.

#### Pediatrie patiënten

Een multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek waarin *Lymphome Malin B* (LMB) chemotherapie (corticosteroiden, vincristine, cyclofosfamide, hooggedoseerd methotrexaat, cytarabine, doxorubicine, etoposide en tripletherapie [methotrexaat/cytarabine/corticosteroid] intrathecaal

therapie) alleen of in combinatie met rituximab werd onderzocht, is uitgevoerd bij pediatrische patiënten met niet eerder behandeld gevorderd CD20-positief DLBCL/BL/BAL/BLL. Gevorderd is gedefinieerd als stadium III met verhoogd LDH (“B-hoog”), [LDH > twee keer de institutionele bovengrens van de normaalwaarden voor volwassenen (> Nx2)] of elke stadium IV of BAL. Patiënten werden gerandomiseerd en kregen LMB-chemotherapie of zes intraveneuze infusies van rituximab met een dosis van 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak in combinatie met LMB-chemotherapie (twee tijdens elke van de twee inductiekuren en één tijdens elke van de twee consolidatiekuren), overeenkomstig de LMB-kuur. In totaal zijn 328 gerandomiseerde patiënten opgenomen in de effectiviteitsanalyse, waarvan één patiënt, jonger dan 3 jaar, rituximab kreeg in combinatie met LMB-chemotherapie.

De karakteristieken op baseline tussen de twee behandelarmen, LMB (LMB-chemotherapie) en R-LMB (LMB-chemotherapie met rituximab), waren goed gebalanceerd. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 7 jaar in de LMB-arm en 8 jaar in de R-LMB-arm. Ongeveer de helft van de patiënten zat in groep B (50,6% in de LMB-arm en 49,4% in de R-LMB-arm), 39,6% van beide armen zat in groep C1 en 9,8% van de LMB-arm en 11,0% van de R-LMB-arm zat in groep C3. De meeste patiënten hadden stadium III BL (45,7% in de LMB-arm en 43,3% in de R-LMB-arm) of BAL, CZS-negatief (21,3% in de LMB-arm en 24,4% in de R-LMB-arm), volgens de Murphy stadiëring. Bij minder dan de helft van de patiënten (45,1% in beide armen) was het beenmerg betrokken en bij de meeste patiënten (72,6% in de LMB-arm en 73,2% in de R-LMB-arm) was het CZS niet betrokken. Het primaire werkzaamheidseindpunt was EFS, waarbij een gebeurtenis werd gedefinieerd als optreden van progressieve ziekte, terugval, tweede maligniteit, dood door elke oorzaak, of geen respons zoals bewezen via detectie van levende cellen in residu na de tweede CYVE-kuur, afhankelijk van wat het eerste optrad. De secundaire eindpunten waren OS en complete remissie.

Op moment van de vooraf gespecificeerde interimanalyse met ongeveer 1 jaar mediane follow-up werd een klinisch relevante verbetering in het primaire eindpunt EFS gezien, met een 1-jaarschatting van 94,2% (95%-BI: 88,5% - 97,2%) in de R-LMB-arm vs. 81,5% (95%-BI: 73,0% - 87,8%) in de LMB-arm en de aangepaste Cox HR 0,33 (95%-BI: 0,14 – 0,79). Naar aanleiding van de aanbeveling van de IDMC (onafhankelijke data monitoring commissie) op basis van dit resultaat werd de randomisatie gestopt en was het voor patiënten in de LMB-arm mogelijk om rituximab te ontvangen.

Primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd bij 328 patiënten met een mediane follow-up van 3,1 jaar. De resultaten staan weergegeven in tabel 14.

**Tabel 14      Overzicht van primaire werkzaamheidsresultaten (ITT populatie)**

Analyse	LMB (n = 164)	R-LMB (n = 164)
EFS	28 gebeurtenissen	10 gebeurtenissen
	Eenzijdige log-ranktest p-waarde 0,0006	
	Aangepaste Cox HR 0,32 (90%-BI: 0,17; 0,58)	
3-jaars EFS rate	82,3% (95%-BI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95%-BI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 overledenen	8 overledenen
	Eenzijdige log-ranktest p-waarde 0,0061	
	Aangepaste Cox HR 0,36 (95%-BI: 0,16; 0,81)	
3-jaars OS rate	87,3% (95%-BI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95%-BI: 90,5%; 97,5%)
CR rate	93,6% (95%-BI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95%-BI: 88,8%; 97,2%)

Afkortingen: EFS: voorvalvrije overleving (*Event Free Survival*); OS: algehele overleving (*overall survival*); CR: complete remissie

De primaire werkzaamheidsanalyse liet een voordeel van EFS zien van rituximab in combinatie met LMB-chemotherapie in vergelijking met alleen LMB-chemotherapie, met een EFS HR van 0,32 (90%-BI: 0,17; 0,58), volgens een Cox-regressieanalyse, aangepast voor nationale groep, histologie en therapeutische groep. Hoewel er geen belangrijk verschil in het aantal patiënten die complete remissie

bereikten werd gezien tussen de twee behandelingsgroepen, werd het voordeel van rituximab in combinatie met LMB-chemotherapie ook gezien in het secundaire eindpunt van de OS, met de OS HR van 0,36 (95%-BI: 0,16; 0,81).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rituximab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met folliculair lymfoom en CLL, en in de pediatrische populatie vanaf de geboorte tot < 6 maanden bij CD20-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Klinische ervaring bij reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van rituximab bij het verlichten van de tekenen en symptomen van reumatoïde artritis bij patiënten die onvoldoende reageerden op TNF-remmers, werden aangetoond in een toonaangevend, gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind multicenter onderzoek (onderzoek 1).

In onderzoek 1 werden 517 patiënten geëvalueerd die onvoldoende hadden gereageerd op of intolerant waren voor één of meer behandelingen met TNF-remmers. Geschikte patiënten hadden actieve reumatoïde artritis, gediagnosticeerd volgens de criteria van het *American College of Rheumatology* (ACR). Rituximab werd toegediend door middel van twee intraveneuze infusies met een tussenperiode van 15 dagen. Patiënten ontvingen tweemaal een intraveneuze infusie met 1.000 mg rituximab of placebo in combinatie met MTX. Alle patiënten ontvingen gelijktijdig 60 mg orale prednison op dag 2-7 en 30 mg op dag 8-14 na de eerste infusie. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een ACR20-respons bereikte in week 24. Patiënten werden na week 24 gevolgd voor langetermijneindpunten, waaronder een radiologische beoordeling na 56 weken en na 104 weken. Gedurende deze periode kreeg 81% van de patiënten uit de oorspronkelijke placebogroep rituximab tussen week 24 en week 56 volgens een open-label vervolgonderzoeksprotocol.

Onderzoeken met rituximab bij patiënten met vroege artritis (patiënten zonder voorafgaande behandeling met methotrexaat en patiënten die onvoldoende reageerden op methotrexaat, maar nog niet waren behandeld met TNF-alfa-remmers) hebben hun primaire eindpunt bereikt. Rituximab is niet geïndiceerd bij deze patiënten, aangezien de veiligheidsgegevens over langdurige behandeling met rituximab niet voldoende zijn, met name betreffende het risico van de ontwikkeling van maligniteiten en PML.

#### *Resultaten met betrekking tot ziekteactiviteit*

Rituximab in combinatie met methotrexaat verhoogde significant het percentage patiënten dat ten minste 20% verbetering in de ACR-score bereikte vergeleken met patiënten behandeld met alleen methotrexaat (tabel 15). In alle ontwikkelingsonderzoeken was het voordeel van de behandeling vergelijkbaar bij patiënten onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de lichaamsoppervlakte, de etnische herkomst en het aantal eerdere behandelingen of de ziekte-toestand.

Klinisch en statistisch significante verbetering werd ook opgemerkt bij alle individuele componenten van de ACR-respons (aantallen gevoelige en opgezwollen gewrichten, algemene beoordeling door de patiënt en door de arts, *disability index*-scores (HAQ), pijnbeoordeling en C-reactieve proteïne (mg/dl).

**Tabel 15 Resultaten met betrekking tot de klinische respons voor het primaire eindpunt in onderzoek 1 (ITT-populatie)**

	<b>Resultaat†</b>	<b>Placebo+MTX</b>	<b>Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)</b>
Onderzoek 1		N=201	N=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR-respons (goed/matig)	44 (22%)	193 (65%)***

	<b>Resultaat†</b>	<b>Placebo+MTX</b>	<b>Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)</b>
	Gemiddelde verandering in DAS	-0,34	-1,83***

† Resultaat na 24 weken

Significant verschil ten opzichte van placebo + MTX op het primaire tijdpunt: \*\*\*p≤0,0001

Patiënten behandeld met rituximab in combinatie met methotrexaat hadden een significant grotere daling in de score voor ziekteactiviteit (DAS28) dan patiënten behandeld met alleen methotrexaat (tabel 15). Evenzo werd er een goede tot matige *European League Against Rheumatism* (EULAR) - respons bereikt door significant meer patiënten die met rituximab en methotrexaat werden behandeld dan door patiënten die met alleen methotrexaat werden behandeld (tabel 15).

#### *Radiologische respons*

De structurele gewrichtsschade werd radiologisch beoordeeld en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde *Total Sharp Score* (mTSS) en de onderdelen daarvan, de erosiescore en de score voor gewrichtsspleetvernauwing.

In onderzoek 1, uitgevoerd bij patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant waren voor een of meer behandelingen met TNF-remmers en die rituximab kregen in combinatie met methotrexaat, vertoonden patiënten na 56 weken significant minder radiologische progressie dan patiënten die aanvankelijk alleen methotrexaat kregen. Van de patiënten die aanvankelijk alleen methotrexaat kregen, kreeg 81% rituximab toegediend ofwel als noodbehandeling tussen week 16-24, ofwel in het vervolgonderzoek, vóór week 56. Een groter percentage patiënten dat oorspronkelijk behandeld werd met rituximab/MTX had tevens geen erosieve progressie gedurende 56 weken (tabel 16).

**Tabel 16 Radiologische resultaten na 1 jaar (mITT-populatie)**

	<b>Placebo+MTX</b>	<b>Rituximab+MTX 2 x 1.000 mg</b>
<b>Onderzoek 1</b>	(n=184)	(n=273)
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde:		
Gemodificeerde <i>Total Sharp Score</i>	2,30	1,01*
Erosiescore	1,32	0,60*
Score voor gewrichtsspleetvernauwing	0,98	0,41**
Percentage patiënten zonder radiologische verandering	46%	53%, NS
Percentage patiënten zonder erosieve verandering	52%	60%, NS

150 patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar placebo+MTX in onderzoek 1 kregen ten minste één keer met RTX+MTX na één jaar

\* p<0,05, \*\* p<0,001. Afkorting: NS: niet significant

Remming van de snelheid van progressie van gewrichtsschade is ook waargenomen op lange termijn. Radiologische analyse na 2 jaar in onderzoek 1 toonde bij patiënten die rituximab in combinatie met methotrexaat ontvingen, in vergelijking met methotrexaat alleen, zowel een significante vermindering van de progressie van gewrichtsschade als een significant hoger percentage patiënten zonder progressie van gewrichtsschade tijdens de periode van 2 jaar.

#### *Fysiek functioneren en resultaten voor levenskwaliteit*

Significante afnames van de scores van de *disability index* (HAQ-DI) en de vermoeidheid (FACIT-Fatigue) werden waargenomen bij patiënten behandeld met rituximab vergeleken met patiënten behandeld met alleen methotrexaat. De percentages van met rituximab behandelde patiënten die een minimale klinisch relevante verbetering (*minimal clinically important difference*, MCID) in HAQ-DI (gedefinieerd als een individuele afname van de totaalscore van >0,22) vertoonden, waren ook hoger dan bij patiënten die alleen methotrexaat ontvingen (tabel 17).

Een significante verbetering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd ook aangetoond, met een significante verbetering in zowel de fysieke gezondheidsscore (*physical health score*, PHS) als de

mentale gezondheidsscore (*mental health score*, MHS) van de SF-36. Bovendien haalde een significant hoger percentage patiënten MCID's voor deze scores (tabel 17).

**Tabel 17 Resultaten voor fysiek functioneren en kwaliteit van leven in week 24 in onderzoek 1**

Resultaat†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)
Gemiddelde verandering in HAQ-DI	n=201 0,1	n=298 -0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Gemiddelde verandering in FACIT-T	-0,5	-9,1***
Gemiddelde verandering in SF-36 PHS	n=197 0,9	n=294 5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Gemiddelde verandering in SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 PHS MCID	20%	38%*

† Resultaat na 24 weken

Significant verschil ten opzichte van placebo op het primaire tijdstip: \* p<0,05, \*\*p<0,001 \*\*\*p<0,0001

MCID HAQ-DI ≥0,22, MCID SF-36 PHS >5,42, MCID SF-36 MHS >6,33

*Werkzaamheid bij patiënten seropositief voor autoantilichamen (RF en/of anti-CCP)*

Patiënten die seropositief waren voor reumafactor (RF) en/of *anti-Cyclic Citrullinated Peptide* (anti-CCP) en die behandeld werden met rituximab in combinatie met methotrexaat, vertoonden een betere respons dan patiënten die voor beide negatief waren.

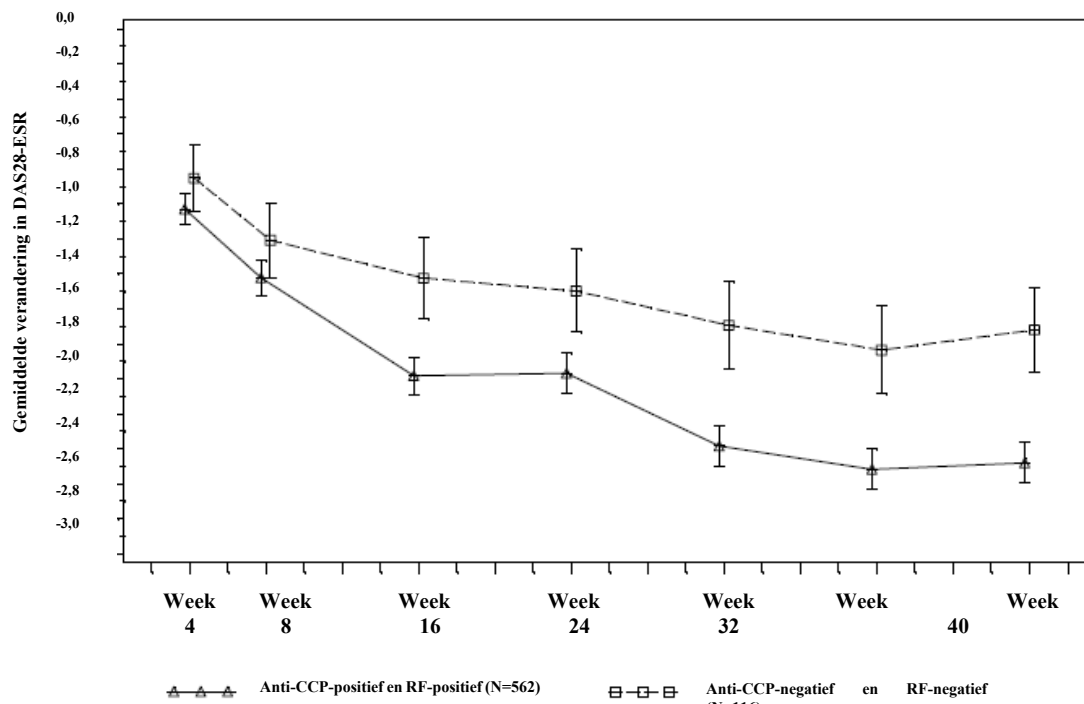
De resultaten voor de werkzaamheid bij met rituximab behandelde patiënten werden geanalyseerd op basis van autoantilichaamstatus vóór aanvang van de behandeling. In week 24 hadden patiënten die bij aanvang seropositief waren voor RF en/of anti-CCP een significant verhoogde kans op het bereiken van een ACR20- en ACR50-respons in vergelijking met seronegatieve patiënten (p=0,0312 en p=0,0096) (tabel 18). Deze bevindingen werden herhaald in week 48, waarbij seropositiviteit voor autoantilichamen ook de kans op het bereiken van ACR70 significant verhoogde. In week 48 hadden seropositieve patiënten een 2-3 keer hogere kans op het bereiken van ACR-responsen dan seronegatieve patiënten. Seropositieve patiënten hadden ook een significant grotere afname in de DAS28-ESR dan seronegatieve patiënten (figuur 1).

**Tabel 18 Samenvatting van de werkzaamheid naar autoantilichaamstatus bij aanvang van het onderzoek**

	Week 24		Week 48	
	Seropositief (n=514)	Seronegatief (n=106)	Seropositief (n=506)	Seronegatief (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR-respons (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Gemiddelde verandering in DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Significantieniveaus waren gedefinieerd als \* p<0,05, \*\*p<0,001, \*\*\*p<0,0001.

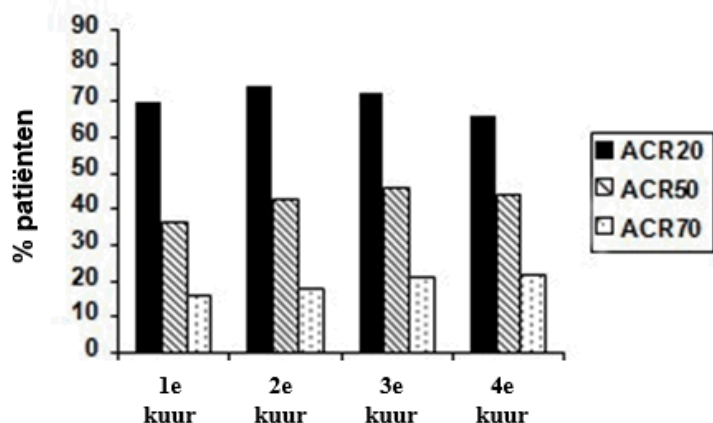
**Figuur 1: Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in DAS28-ESR naar autoantilichaamstatus bij aanvang van het onderzoek**



#### *Langetermijnwerkzaamheid met meerdere behandelingskuren*

Meerdere behandelingskuren met rituximab in combinatie met methotrexaat resulteerde in aanhoudende verbeteringen van de klinische tekenen en symptomen van RA, zoals aangegeven door ACR-, DAS28-ESR- en EULAR-responsen, die waargenomen werden bij alle onderzochte patiëntenpopulaties (figuur 2). Er werd een aanhoudende verbetering waargenomen in fysiek functioneren zoals aangegeven door de HAQ-DI score en het percentage patiënten dat een MCID voor HAQ-DI bereikte.

**Figuur 2: ACR-responsen voor 4 behandelingskuren (24 weken na elke kuur (per patiënt, per bezoek) bij patiënten die onvoldoende reageerden op TNF-remmers (n=146)**



#### *Klinische laboratoriumbevindingen*

In totaal testten 392/3.095 patiënten met reumatoïde artritis (12,7%) positief voor ADA in klinische onderzoeken na behandeling met rituximab. Het verschijnen van ADA ging bij de meeste patiënten van ADA ging niet gepaard met klinische verslechtering of met een verhoogd risico op reacties op volgende infusies. De aanwezigheid van ADA kan in verband gebracht worden met een verergering van de infusiereacties of allergische reacties na de tweede infusie van de vervolgekuren.

## Pediatri sche patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rituximab in alle subgroepen van pediatri sche patiënten met auto-immune artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatri sch gebruik).

### Klinische ervaring bij granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

#### *Inductie van remissie bij volwassenen*

In GPA/MPA-onderzoek 1 werden er in totaal 197 patiënten van 15 jaar of ouder met ernstige actieve GPA (75%) en MPA (24%) in het onderzoek opgenomen en behandeld in een actief-gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, non-inferioriteitsonderzoek.

De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar dagelijks orale cyclofosfamide (2 mg/kg/dag) gedurende 3-6 maanden of eenmaal per week rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 4 weken. Alle patiënten in de cyclofosfamide-arm kregen azathioprine als onderhoudsbehandeling tijdens de follow-up. In beide armen kregen de patiënten een intraveneuze (IV) stootkuur met 1.000 mg methylprednisolon (of een ander glucocorticoïd in een equivalente dosis) per dag gedurende 1 tot 3 dagen, gevolgd door orale prednison (1 mg/kg/dag, maximaal 80 mg/dag). De prednison moest binnen 6 maanden na aanvang van de onderzoeksbehandeling zijn afgebouwd.

De primaire uitkomstmaat was het bereiken van complete remissie na 6 maanden, gedefinieerd als een *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG) van 0 en gestopt zijn met de behandeling met glucocorticoïden. De vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van het verschil tussen de behandelingen was 20%. In het onderzoek werd non-inferioriteit aangetoond van rituximab ten opzichte van cyclofosfamide voor wat betreft complete remissie na 6 maanden (tabel 19).

De werkzaamheid werd waargenomen bij zowel nieuw gediagnosticeerde patiënten als bij patiënten met gerecidiveerde ziekte (tabel 20).

**Tabel 19 Percentage volwassen patiënten dat complete remissie bereikte na 6 maanden (intent-to-treat-populatie\*)**

	<b>Rituximab (n=99)</b>	<b>Cyclofosfamide (n=98)</b>	<b>Vershil tussen de behandelingen (rituximab-cyclofosfamide)</b>
Percentage	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% <sup>b</sup> BI (-3,2%; 24,3%) <sup>a</sup>
– BI = betrouwbaarheidsinterval. – * 'Worst case'-imputatie <sup>a</sup> Non-inferioriteit werd aangetoond omdat de ondergrens (-3,2%) hoger was dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge (-20%). <sup>b</sup> Het betrouwbaarheidsniveau van 95,1% geeft een additionele alfa van 0,001 weer om rekening te houden met een interimanalyse van de werkzaamheid.			

**Tabel 20 Complete remissie na 6 maanden naar ziekte toestand**

	<b>Rituximab</b>	<b>Cyclofosfamide</b>	<b>Vershil (BI 95%)</b>
<b>Alle patiënten</b>	n=99	n=98	
<b>Nieuw gediagnosticeerd</b>	n=48	n=48	
<b>Gerecidiveerd</b>	n=51	n=50	
<b>Complete remissie</b>			
<b>Alle patiënten</b>	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
<b>Nieuw gediagnosticeerd</b>	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6; 15,3)
<b>Gerecidiveerd</b>	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Voor patiënten met ontbrekende gegevens is 'worst case'-imputatie toegepast

### *Complete remissie na 12 en 18 maanden*

In de rituximabgroep bereikte 48% van de patiënten complete remissie na 12 maanden en 39% van de patiënten bereikte complete remissie na 18 maanden. Van de patiënten die met cyclofosfamide werden behandeld (gevolgd door azathioprine als onderhoud van de complete remissie) bereikte 39% complete remissie na 12 maanden en 33% van de patiënten bereikte complete remissie na 18 maanden. Tussen maand 12 en maand 18 werden 8 gevallen van recidief waargenomen in de rituximabgroep vergeleken met 4 in de cyclofosfamidegroep.

### *Laboratoriumbepalingen*

In totaal testten 23/99 met rituximab behandelde patiënten (23%) in het onderzoek naar inductie van remissie positief voor ADA na 18 maanden. Geen van de 99 met rituximab behandelde patiënten testte positief voor ADA ten tijde van de screening. In het onderzoek naar inductie van remissie had de aanwezigheid van ADA geen duidelijke trend of negatieve impact op de veiligheid of werkzaamheid.

### *Onderhoudsbehandeling bij volwassenen*

In een prospectief, multicenter, gecontroleerd, open-label onderzoek werden in totaal 117 patiënten in remissie (88 met GPA, 24 met MPA en 5 met ANCA-geassocieerde renale vasculitis) gerandomiseerd naar azathioprine (59 patiënten) of rituximab (58 patiënten). De geïncludeerde patiënten waren 21 tot 75 jaar oud met nieuw gediagnosticeerde of gerecidiveerde ziekte in complete remissie na een combinatiebehandeling met glucocorticoiden en een stootkuur cyclofosfamide. De meeste patiënten testten positief voor ANCA bij de diagnose of gedurende het verloop van hun ziekte, hadden histologisch bevestigde necrotiserende vasculitis van de kleine bloedvaten met een klinisch fenotype van GPA of MPA, ANCA-geassocieerde renale vasculitis of beide.

De behandeling voor inductie van remissie omvatte intraveneus prednison, toegediend naar het oordeel van de onderzoeker, bij sommige patiënten voorafgegaan door stootkuren met methylprednisolon, en stootkuren met cyclofosfamide tot het bereiken van remissie na 4 tot 6 maanden. Op dat moment en binnen maximaal 1 maand na de laatste stootkuur cyclofosfamide werden de patiënten willekeurig toegewezen aan rituximab (twee intraveneuze infusies van 500 mg met een tussenperiode van twee weken (op dag 1 en dag 15) gevolgd door 500 mg intraveneus elke 6 maanden gedurende 18 maanden) of azathioprine (oraal toegediend in een dosis van 2 mg/kg/dag gedurende 12 maanden, vervolgens 1,5 mg/kg/dag gedurende 6 maanden en tot slot 1 mg/kg/dag gedurende 4 maanden (de behandeling werd gestaakt na deze 22 maanden)). De prednisonbehandeling werd afgebouwd en gehandhaafd op een lage dosis (ongeveer 5 mg per dag) gedurende ten minste 18 maanden na randomisatie. Het afbouwen van de dosis prednison en de beslissing om de prednisonbehandeling na 18 maanden te staken werden overgelaten aan de onderzoeker.

Alle patiënten werden gevolgd tot maand 28 (respectievelijk 10 of 6 maanden na de laatste infusie van rituximab of de laatste dosis azathioprine). Profylaxe voor *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie was vereist bij alle patiënten bij wie het aantal CD4+ T-lymfocyten lager was dan 250 per kubieke millimeter.

De primaire uitkomstmaat was de incidentie van ernstige recidieven in maand 28.

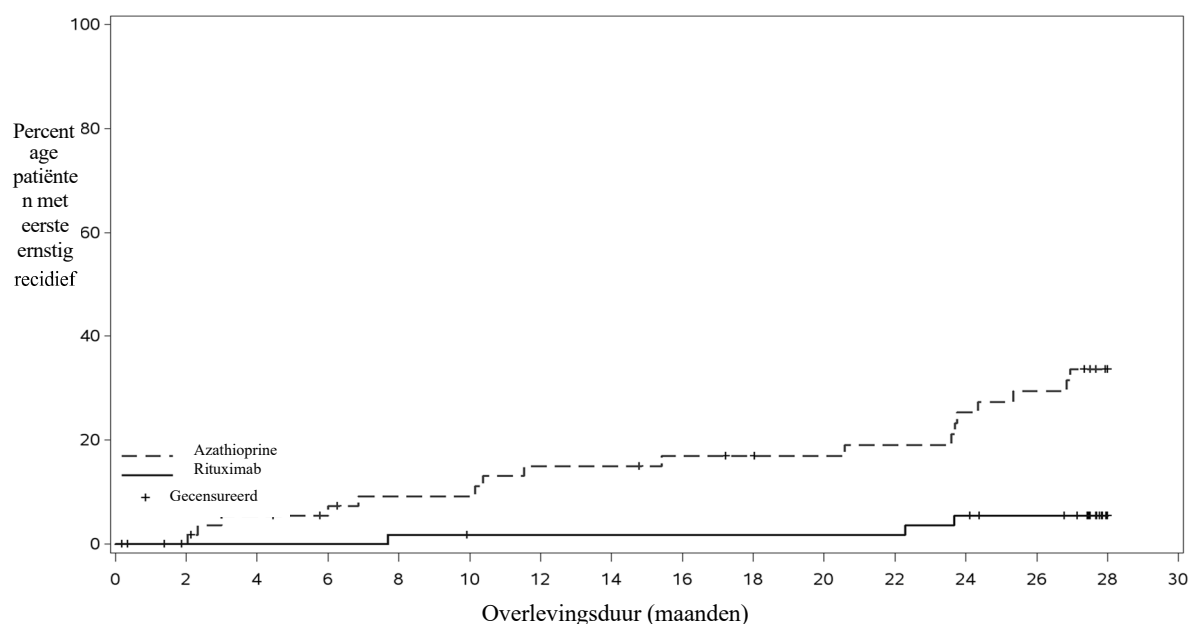
### *Resultaten*

In maand 28 trad een ernstig recidief (gedefinieerd als het terugkeren van klinische tekenen of laboratoriumtekenen van vasculitis-activiteit ([BVAS] >0) dat kon leiden tot orgaanfalen of -schade of levensbedreigend kon zijn) op bij 3 patiënten (5%) in de rituximabgroep en 17 patiënten (29%) in de azathioprinegroep (p=0,0007). Minder ernstige recidieven (niet levensbedreigend en zonder ernstige orgaanschade) traden op bij 7 patiënten in de rituximabgroep (12%) en 8 patiënten in de azathioprinegroep (14%).

De cumulatieve incidentiecurves lieten zien dat de tijd tot het eerste ernstige recidief langer was bij rituximabpatiënten vanaf maand 2 tot maand 28 (figuur 3).



**Figuur 3: Cumulatieve incidentie van het eerste ernstig recidief in de tijd**



Aantal proefpersonen met ernstig recidief															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Aantal proefpersonen met risico															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Opmerking: Patiënten werden gecensureerd in maand 28 als ze geen voorval hadden gehad.

### *Laboratoriumbepalingen*

In totaal 6/34 met rituximab behandelde patiënten (18%) in het klinische onderzoek naar onderhoudsbehandeling ontwikkelden ADA. Er was geen duidelijke trend of negatieve impact van de aanwezigheid van ADA op de veiligheid of werkzaamheid in het klinische onderzoek naar de onderhoudsbehandeling.

### *Pediatrische patiënten*

#### Granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

Het onderzoek WA25615 (PePRS) was een multicenter, open-label, eenarmig onderzoek zonder controlegroep bij 25 patiënten ( $\geq 2$  jaar tot  $< 18$  jaar oud) met ernstige actieve GPA of MPA. De mediane leeftijd van de patiënten was 14 jaar (spreiding: 6-17 jaar) en de meerderheid van de patiënten (20/25 [80%]) was vrouw. In totaal hadden bij baseline 19 patiënten (76%) GPA en 6 patiënten (24%) MPA. Bij opname in het onderzoek hadden 18 patiënten nieuw gediagnostiseerde ziekte (13 patiënten met GPA en 5 patiënten met MPA) en 7 patiënten hadden een recidief (6 patiënten met GPA en 1 patiënt met MPA).

De opzet van het onderzoek bestond uit een 6 maanden durende beginfase van inductie van remissie met een minimaal 18 maanden durende follow-up tot in totaal maximaal 54 maanden (4,5 jaar). Patiënten kregen minimaal 3 intraveneuze doseringen methylprednisolon (30 mg/kg/dag, niet meer dan 1 g/dag) voorafgaand aan de eerste intraveneuze infusie met rituximab. Additioneel konden dagelijkse doseringen (tot 3 doseringen) intraveneus methylprednisolon worden gegeven, indien klinisch noodzakelijk. De behandeling voor inductie van remissie bestond uit 4 intraveneuze infusies eenmaal per week van 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak rituximab op onderzoeksdag 1, 8, 15 en 22, in combinatie met 1 mg/kg/dag (maximaal 60 mg/dag) oraal prednisolon of prednison dat na 6 maanden was afgebouwd tot een minimum van 0,2 mg/kg/dag (maximaal 10 mg/dag). Patiënten konden na de remissie-inductiefase, naar het inzicht van de onderzoeker, vervolginfusies met rituximab krijgen op of na maand 6 om remissie van de Pediatric Vasculitis Activiteit Score (PVAS) te handhaven en

ziekteactiviteit (waaronder ziekteprogressie of opvlamming van de ziekte) onder controle te houden of om de eerste remissie te bereiken.

Alle 25 patiënten voltooiden alle 4 de intraveneuze infusies eenmaal per week tijdens de 6 maanden durende remissie-inductiefase. In totaal voltooiden 24 van de 25 patiënten ten minste de 18 maanden follow-up.

Het doel van dit onderzoek was het beoordelen van de veiligheid, PK-parameters en werkzaamheid van rituximab bij pediatrische patiënten ( $\geq 2$  jaar tot 18 jaar oud) met GPA en MPA. De werkzaamheidseindpunten van het onderzoek waren oriënterend en werden hoofdzakelijk beoordeeld met de PVAS (zie tabel 21).

#### *Cumulatieve glucocorticoïdedosering (i.v. en oraal) op maand 6*

In onderzoek WA25615 behaalden 24 van de 25 patiënten (96%) een afbouw van orale glucocorticoïde tot 0,2 mg/kg/dag (of  $\leq 10$  mg/dag, indien dat lager was) op of voor maand 6 tijdens het afbouwschema van orale steroïde zoals gedefinieerd in het protocol.

Er werd een afname van de mediaan van het totale gebruik van orale glucocorticoïde waargenomen vanaf week 1 (mediaan = 45 mg prednisonequivalente dosis [IQR: 35–60]) tot maand 6 (mediaan = 7,5 mg [IQR: 4–10]), welke vervolgens werd gehandhaafd tot maand 12 (mediaan = 5 mg [IQR: 2–10]) en maand 18 (mediaan = 5 mg [IQR: 1-5]).

#### *Follow-upbehandeling*

Gedurende de gehele onderzoeksperiode ontvingen patiënten 4 tot 28 doseringen rituximab (tot 4,5 jaar [53,8 maanden]). Patiënten ontvingen ongeveer iedere 6 maanden maximaal 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab naar inzicht van de onderzoeker. In totaal ontvingen 17 van de 25 patiënten (68%) aanvullende rituximab-behandeling op of na maand 6 tot het eind van het onderzoek. Van deze 17 patiënten ontvingen 14 patiënten aanvullende rituximab-behandeling tussen maand 6 en maand 18.

**Tabel 21 Onderzoek WA25615 (PePRS) – PVAS-remissie op maand 1, 2, 4, 6, 12 en 18**

Onderzoeksvisite	Aantal responders in PVAS remissie* (responsepercentage [%])	95% BI <sup>a</sup>
	N = 25	
maand 1	0	0,0%; 13,7%
maand 2	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
maand 4	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
maand 6	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
maand 12	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
maand 18	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

\*PVAS van 0 en behaalde afbouw van glucocorticoïde tot 0,2 mg/kg/dag (of 10 mg/dag, indien dat lager is) op het meetpunt in de tijd.

<sup>a</sup>de werkzaamheidsgegevens zijn exploratief en er is geen formele statistische test uitgevoerd voor deze eindpunten Rituximab -behandeling (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 infusies) tot 6 maanden was identiek voor alle patiënten. Follow-upbehandeling na 6 maanden werd bepaald door de onderzoeker.

#### *Laboratoriumbepalingen*

In totaal ontwikkelden 4/25 patiënten (16%) ADA gedurende de gehele onderzoeksperiode. Beperkte gegevens laten zien dat er geen trend waargenomen kon worden in de bijwerkingen die bij ADA-positieve patiënten gemeld werden.

In de pediatrische onderzoeken naar GPA en MPA had de aanwezigheid van ADA geen duidelijke trend of negatieve impact op de veiligheid of werkzaamheid tot gevolg.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rituximab in pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar met ernstige actieve GPA of MPA (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Klinische ervaring bij pemphigus vulgaris

#### PV-onderzoek 1 (onderzoek ML22196)

In dit gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd, multicenter onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van rituximab in combinatie met een kortetermijnbehandeling met laaggedoseerde glucocorticoïden (prednison) geëvalueerd bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met matige tot ernstige pemphigus (74 pemphigus vulgaris [PV] en 16 pemphigus foliaceus [PF]). De patiënten waren in de leeftijd van 19 tot 79 jaar en niet eerder behandeld voor pemphigus. In de PV-populatie was de ziekte matig van ernst bij 5 patiënten (13%) in de rituximabgroep en 3 patiënten (8%) in de groep met standaarddosering prednison en ernstig bij 33 patiënten (87%) in de rituximabgroep en 33 patiënten (92%) in de groep met standaarddosering prednison, volgens de criteria voor ernst van de ziekte zoals gedefinieerd door Harman.

De patiënten werden gestratificeerd naar ernst van de ziekte bij aanvang (matig of ernstig) en in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar rituximab en een lage dosis prednison of een standaarddosering prednison. Patiënten die gerandomiseerd werden naar de rituximabgroep kregen een eerste intraveneuze infusie van 1.000 mg rituximab op dag 1 van het onderzoek in combinatie met 0,5 mg/kg/dag orale prednison, geleidelijk afgebouwd gedurende 3 maanden bij matige ziekte, of 1 mg/kg/dag orale prednison, geleidelijk afgebouwd gedurende 6 maanden bij ernstige ziekte, en een tweede intraveneuze infusie van 1.000 mg op dag 15 van het onderzoek. Onderhoudsinfusies van 500 mg rituximab werden toegediend na 12 en 18 maanden. Patiënten die gerandomiseerd werden naar de groep met standaarddosering prednison kregen een startdosering van 1 mg/kg/dag orale prednison, geleidelijk afgebouwd gedurende 12 maanden bij matige ziekte of 1,5 mg/kg/dag orale prednison, geleidelijk afgebouwd gedurende 18 maanden bij ernstige ziekte. Patiënten in de rituximabgroep met een recidief konden een aanvullende infusie van 1.000 mg rituximab toegediend krijgen in combinatie met hervatting of verhoging van de toediening van prednison. Infusies gegeven als onderhoud of bij een recidief werden niet eerder dan 16 weken na de voorgaande infusie toegediend.

De primaire doelstelling van het onderzoek was complete remissie (volledige epithelisatie en geen nieuwe en/of bestaande laesies) na 24 maanden zonder gebruik van prednison gedurende ten minste 2 maanden (CRoff  $\geq 2$  maanden).

#### *Resultaten van PV-onderzoek 1*

Het onderzoek liet bij PV-patiënten statistisch significante resultaten zien voor rituximab en een lage dosering prednison vergeleken met een standaarddosering prednison bij het bereiken van CRoff  $\geq 2$  maanden na 24 maanden (zie tabel 22).

**Tabel 22 Percentage PV-patiënten dat complete remissie bereikte na 24 maanden bij een onderbreking van behandeling met corticosteroïden ten minste twee maanden (intent-to-treat-populatie-PV)**

	<b>Rituximab + prednison N=38</b>	<b>Prednison N=36</b>	<b>p-waarde<sup>a</sup></b>	<b>95% BI<sup>b</sup></b>
Aantal responders (responspercentage [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)

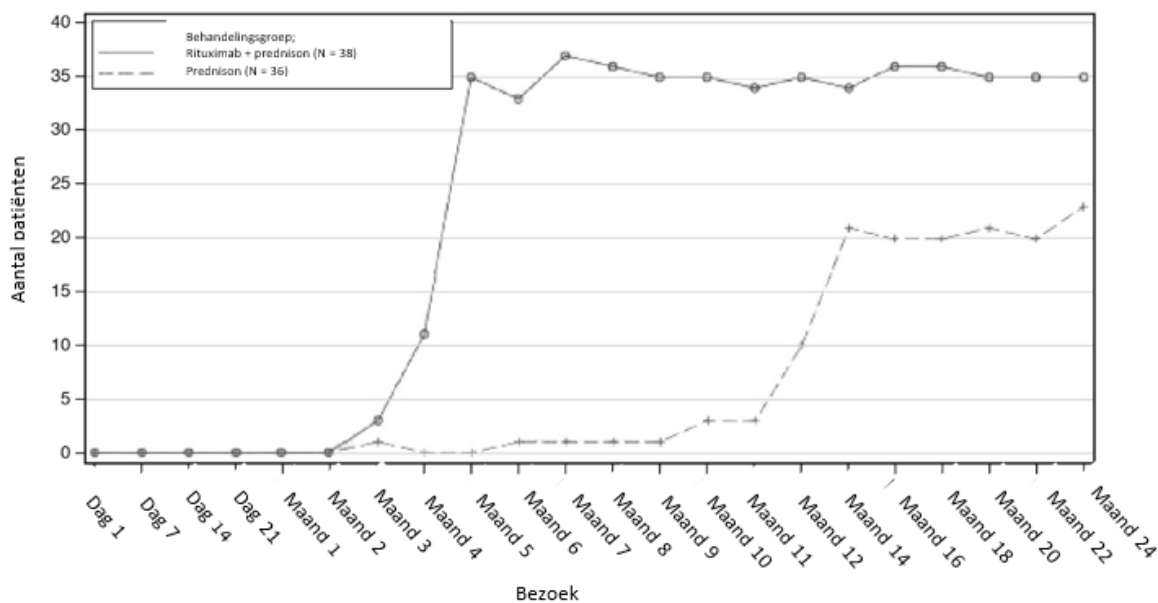
<sup>a</sup>p-waarde is van Fishers exacte test met mid-p-correctie

<sup>b</sup>95% betrouwbaarheidsinterval is gecorrigeerd Newcombe-interval

Het aantal patiënten dat rituximab plus een lage dosering prednison ontving en die van de prednisonbehandeling af waren of een minimale behandeling ontvingen (dosis prednison van 10 mg of minder per dag) vergeleken met patiënten die een standaarddosering prednison ontvingen gedurende

de 24 maanden durende behandelingsperiode, laat een steroïdensparend effect van rituximab zien (figuur 4).

**Figuur 4:** Aantal patiënten dat van de behandeling met corticosteroiden af was of een behandeling met een minimale dosis ( $\leq 10$  mg/dag) kreeg in de tijd



#### *Post-hoc retrospectieve laboratoriumbepaling*

In totaal testten 19/34 patiënten (56%) met PV die met rituximab werden behandeld, na 18 maanden positief voor ADA-antilichamen. De klinische relevantie van de vorming van ADA bij met rituximab behandelde PV-patiënten is niet duidelijk.

#### PV-onderzoek 2 (onderzoek WA29330)

In een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, multicenter onderzoek met werkzame controle werden de werkzaamheid en veiligheid van rituximab vergeleken met die van mycofenolaatmofetil (MMF) bij patiënten met matig ernstig tot ernstig PV die bij opname in het onderzoek behandeld werden met 60-120 mg/dag oraal prednison of een equivalent middel (1,0-1,5 mg/kg/dag), opgebouwd tot een dosis van 60 of 80 mg/dag voor dag 1. De patiënten hadden in de voorgaande 24 maanden de diagnose PV gekregen, met bewijs van matig ernstige tot ernstige ziekte (gedefinieerd als een totaal *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI)-activiteitscore van  $\geq 15$ ).

Honderdvijfendertig patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met rituximab 1000 mg toegediend op dag 1, dag 15, week 24 en week 26 of oraal MMF 2 g/dag gedurende 52 weken in combinatie met 60 of 80 mg oraal prednison, met het doel om de prednison af te bouwen naar 0 mg/dag voor week 24.

Het primaire werkzaamheidsdoel van dit onderzoek was het beoordelen van de werkzaamheid van rituximab in vergelijking met MMF in het behalen van een aanhoudende complete remissie in week 52, gedefinieerd als het genezen van laesies zonder nieuwe actieve laesies (d.w.z., een PDAI-activiteitscore van 0) zonder gelijktijdige behandeling met prednison of een equivalent middel, en het behouden van deze respons gedurende ten minste 16 opeenvolgende weken tijdens de behandelingsperiode van 52 weken.

#### *Resultaten van PV-onderzoek 2*

Het onderzoek toonde de superioriteit van rituximab aan ten opzichte van MMF in combinatie met een afbouwende kuur met orale corticosteroiden in het behalen van CROff corticosteroiden  $\geq 16$  weken in week 52 bij PV-patiënten (tabel 23). De meeste patiënten in de mITT-populatie (74%) hadden een recente diagnose en 26% van de patiënten had bestaande ziekte (ziekteduur  $\geq 6$  maanden en kregen eerdere behandeling voor PV).

**Tabel 23 Percentage PV-patiënten die een langdurige complete remissie behaalden zonder corticosteroiden gedurende ten minste 16 weken in week 52 (aangepaste ‘*intention-to-treat*’-populatie)**

	Rituximab (n=62)	MMF (n=63)	Vershil (95% BI)	p-waarde
Aantal responders (responspercentage [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	< 0,0001
Patiënten met een recente diagnose	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Patiënten met bestaande ziekte	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = Mycofenolaatmofetil. BI = Betrouwbaarheidsinterval.  
Patiënten met een recente diagnose = ziekte duur < 6 maanden of geen eerdere behandeling voor PV.  
Patiënten met bestaande ziekte = ziekte duur ≥ 6 maanden en eerdere behandeling voor PV.  
Cochran-Mantel-Haenszel-test werd gebruikt om de p-waarde te berekenen.

De statistisch significante uitkomsten voor rituximab ten opzichte van MMF werden bevestigd door analyse van alle secundaire parameters (waaronder cumulatieve dosis oraal corticosteroiden, totaal aantal exacerbaties en verandering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Analyses van de secundaire eindpunten werden gecontroleerd op multipliciteit.

#### *Blootstelling aan glucocorticoiden*

De cumulatieve dosis oraal corticosteroiden was significant lager bij patiënten die behandeld werden met rituximab. De mediane (min, max) cumulatieve prednison dosis in week 52 was 2775 mg (450, 22.180) in de rituximabgroep vergeleken met 4005 mg (900, 19.920) in de MMF-groep ( $p=0,0005$ ).

#### *Exacerbaties*

Het totaal aantal exacerbaties was significant lager bij patiënten behandeld met rituximab vergeleken met MMF (6 vs. 44,  $p<0,0001$ ) en er waren minder patiënten met ten minste één exacerbatie (8,1% vs. 41,3%).

#### *Laboratoriumbepalingen*

In week 52 testten in totaal 20/63 (31,7%) (19 geïnduceerd door de behandeling en 1 versterkt door de behandeling) van de met rituximab behandelde PV-patiënten positief voor ADA. Er was geen duidelijk negatief effect van de aanwezigheid van ADA op de veiligheid en werkzaamheid in PV-onderzoek 2.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse bij 298 NHL-patiënten die één of meerdere infusies met rituximab als monotherapie kregen of rituximab in combinatie met CHOP-behandeling (toegediende doses rituximab varieerden van 100 tot 500 mg/m<sup>2</sup>), zijn de kenmerkende populatieschattingen voor niet-specifieke klaring (CL<sub>1</sub>), specifieke klaring (CL<sub>2</sub>), die waarschijnlijk veroorzaakt wordt door B-cellen of door de tumorlast, en het distributievolume van het centrale compartiment (V<sub>1</sub>) respectievelijk 0,14 l/dag, 0,59 l/dag en 2,7 l. De geschatte mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd van rituximab was 22 dagen (variërend van 6,1 tot 52 dagen). Bij 161 patiënten die 375 mg/m<sup>2</sup> per intraveneuze infusie als 4 wekelijkse doses toegediend kregen, droeg het aantal CD19-positieve cellen en de omvang van de meetbare tumorlaesies bij de uitgangssituatie bij aan een gedeelte van de variabiliteit in de CL<sub>2</sub> van rituximab. Patiënten met een hoger aantal

CD19-positieve cellen of met grotere tumorlaesies hadden een hogere  $CL_2$ . Na correctie voor het aantal CD19-positieve cellen en de omvang van de tumorlaesies bleef er echter nog een groot gedeelte van de interindividuele variabiliteit voor  $CL_2$  bestaan. De  $V_1$  varieerde per lichaamsoppervlak (*Body Surface Area*, BSA) en CHOP-behandeling. Deze variabiliteit in  $V_1$  (27,1% en 19,0%) veroorzaakt door respectievelijk de spreiding van de BSA (1,53 tot 2,32 m<sup>2</sup>) en gelijktijdige behandeling met CHOP, was relatief klein. Leeftijd, geslacht en WHO-prestatiestatus hadden geen effect op de farmacokinetiek van rituximab. Deze analyse suggereert dat aanpassing van de dosering van rituximab op een van de onderzochte co-varianten naar verwachting geen zinvolle afname van de farmacokinetische variabiliteit van rituximab zal veroorzaken.

Rituximab, toegediend als intraveneuze infusie in een dosis van 375 mg/m<sup>2</sup> met wekelijkse intervallen gedurende 4 weken aan 203 rituximab-naïeve patiënten met NHL, leverde na de vierde infusie een gemiddelde  $C_{max}$  op van 486 µg/ml (spreiding 77,5 tot 996,6 µg/ml). Rituximab was 3-6 maanden na het afronden van de laatste behandeling detecteerbaar in het serum van patiënten.

Na toediening van rituximab in een dosis van 375 mg/m<sup>2</sup> als intraveneuze infusie met wekelijkse intervallen gedurende 8 weken aan 37 patiënten met NHL, nam de gemiddelde  $C_{max}$  bij elke volgende infusie toe, van een gemiddelde van 243 µg/ml (spreiding, 16-582 µg/ml) na de eerste infusie naar 550 µg/ml (spreiding 171-1.177 µg/ml) na de achtste infusie.

Het farmacokinetische profiel van rituximab bij toediening als 6 infusies van 375 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met 6 cycli CHOP-chemotherapie was vergelijkbaar met het profiel dat werd gezien met alleen rituximab.

#### Pediatrische DLBCL/BL/BAL/BLL

In het onderzoek dat werd uitgevoerd bij pediatriese patiënten met DLBCL/BL/BAL/BLL werd de farmacokinetiek (PK) onderzocht in een subgroep van 35 patiënten in de leeftijd van 3 jaar en ouder. De PK in de twee leeftijdsgroepen ( $\geq 3$  tot  $< 12$  jaar vs.  $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar) was gelijk. Na twee intraveneuze infusies rituximab van 375 mg/m<sup>2</sup> tijdens elk van de twee inductiecycli (cyclus 1 en 2) gevolgd door een intraveneuze infusie rituximab van 375 mg/m<sup>2</sup> tijdens elk van de twee consolidatiecycli (cyclus 3 en 4), was de maximale concentratie het hoogst na de vierde infusie (cyclus 2) met een geometrisch gemiddelde van 347 µg/ml gevolgd door lagere geometrisch gemiddelde maximale concentraties (cyclus 4: 247 µg/ml). Met dit doseringsschema werden dalspiegels gehandhaafd (geometrisch gemiddelden: 41,8 µg/ml (vóór dosering cyclus 2; na één cyclus), 67,7 µg/ml (vóór dosering cyclus 3, na twee cycli) en 58,5 µg/ml (vóór dosering cyclus 4, na drie cycli)). De mediane eliminatiehalfwaardetijd bij pediatriese patiënten van 3 jaar en ouder was 26 dagen.

De PK-karakteristieken van rituximab voor pediatriese patiënten met DLBCL/BL/BAL/BLL kwamen overeen met hetgeen is waargenomen voor volwassen patiënten met NHL.

Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar voor de leeftijdsgroep van  $\geq 6$  maanden tot  $< 3$  jaar, maar populatie-farmacokinetische analyse ondersteunt de verwachting dat de systemische blootstelling ( $AUC$ ,  $C_{dal}$ ) in deze leeftijdsgroep vergelijkbaar zal zijn met die van patiënten  $\geq 3$  jaar (tabel 24). Een kleinere tumor bij baseline is gerelateerd aan een hogere blootstelling vanwege een lagere tijdsafhankelijke klaring; systemische blootstellingen bij verschillende tumorgroottes blijven echter binnen het blootstellingsbereik waarbij de werkzaamheid werd aangetoond met een acceptabel veiligheidsprofiel.

**Tabel 24: Voorspelde PK-parameters voor het pediatriese doseringsschema met rituximab bij DLBCL/BL/BAL/BLL**

Leeftijdsgroep	$\geq 6$ maanden tot $< 3$ jaar	$\geq 3$ tot $< 12$ jaar	$\geq 12$ tot $< 18$ jaar
$C_{dal}$ (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)

Leeftijdsgroep	≥ 6 maanden tot < 3 jaar	≥ 3 tot < 12 jaar	≥ 12 tot < 18 jaar
AUC <sub>1-4 cycli</sub> (µg*dag/ml)	13.501 (278-31.070)	11.609 (135-31.157)	11.467 (110-27.066)

Resultaten zijn weergegeven als medianen (min – max); C<sub>dai</sub> is vóór dosering cyclus 4.

### Chronische lymfatische leukemie

Rituximab werd aan CLL-patiënten toegediend als intraveneuze infusie in een dosis van 375 mg/m<sup>2</sup> voor de eerste cyclus, waarna de dosis werd verhoogd naar 500 mg/m<sup>2</sup> per cyclus voor de volgende 5 doses in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide. De gemiddelde C<sub>max</sub> (N=15) was 408 µg/ml (spreiding 97-764 µg/ml) na de vijfde infusie van 500 mg/m<sup>2</sup> en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 32 dagen (spreiding 14-62 dagen).

### Reumatoïde artritis

Na twee intraveneuze infusies van rituximab in een dosis van 1.000 mg met een tussenperiode van twee weken, was de gemiddelde terminale halfwaardetijd 20,8 dagen (spreiding 8,58 tot 35,9 dagen), was de gemiddelde systemische klaring 0,23 l/dag (spreiding 0,091 tot 0,67 l/dag), en was het gemiddelde distributievolume bij steady-state 4,6 l (spreiding 1,7 tot 7,51 l). Populatiefarmacokinetische analyse van dezelfde gegevens leverden vergelijkbare gemiddelde waarden op voor de systemische klaring en de halfwaardetijd, respectievelijk 0,26 l/dag en 20,4 dagen. Populatiefarmacokinetische analyse onthulde dat BSA en geslacht de meest significante covariabelen waren om interindividuele variabiliteit van farmacokinetische parameters te verklaren. Na correctie voor BSA hadden mannelijke proefpersonen een groter distributievolume en een snellere klaring dan vrouwelijke proefpersonen. De geslachtsgerelateerde verschillen in farmacokinetiek worden niet als klinisch relevant beschouwd en een aanpassing van de dosis is niet nodig. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

De farmacokinetiek van rituximab werd beoordeeld na twee intraveneuze (IV) doses van 500 mg en 1.000 mg op dag 1 en dag 15 in vier onderzoeken. In al deze onderzoeken was de farmacokinetiek van rituximab evenredig met de dosis over het onderzochte beperkte dosisbereik. De gemiddelde C<sub>max</sub> voor rituximab in het serum varieerde na de eerste infusie van 157 tot 171 µg/ml bij een dosis van 2 x 500 mg en van 298 tot 341 µg/ml bij een dosis van 2 x 1.000 mg. Na de tweede infusie varieerde de gemiddelde C<sub>max</sub> van 183 tot 198 µg/ml bij een dosis van 2 x 500 mg en van 355 tot 404 µg/ml bij een dosis van 2 x 1.000 mg. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd varieerde van 15 tot 16 dagen bij de dosisgroep met 2 x 500 mg en van 17 tot 21 dagen bij de dosisgroep met 2 x 1.000 mg. De gemiddelde C<sub>max</sub> was bij beide doses 16 tot 19% hoger na de tweede infusie dan na de eerste infusie.

De farmacokinetiek van rituximab werd beoordeeld na twee intraveneuze doses van 500 mg en 1.000 mg na herbehandeling bij de tweede kuur. De gemiddelde C<sub>max</sub> voor rituximab in het serum varieerde na de eerste infusie van 170 tot 175 µg/ml bij een dosis van 2 x 500 mg en van 317 tot 370 µg/ml bij een dosis van 2 x 1.000 mg. Na de tweede infusie was de C<sub>max</sub> 207 µg/ml bij een dosis van 2 x 500 mg en varieerde van 377 tot 386 µg/ml bij een dosis van 2 x 1.000 mg. De gemiddelde terminale halfwaardetijd was na de tweede infusie van de tweede kuur 19 dagen bij een dosis van 2 x 500 mg en varieerde van 21 tot 22 dagen bij een dosis van 2 x 1.000 mg. De farmacokinetische parameters voor rituximab waren bij de twee behandelingskuren vergelijkbaar.

De farmacokinetische (PK) parameters in de populatie die onvoldoende reageerde op anti-TNF, die hetzelfde doseringsschema volgde (2 x 1.000 mg, intraveneus, met een tussenperiode van 2 weken), waren vergelijkbaar, met een gemiddelde maximale serumconcentratie van 369 µg/ml en een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 19,2 dagen.

## Granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

### *Volwassen patiënten*

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van 97 patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis die eenmaal per week 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab toegediend kregen gedurende vier weken, was de geschatte mediane terminale halfwaardetijd 23 dagen (spreiding 9 tot 49 dagen). De gemiddelde klaring en het gemiddelde distributievolume van rituximab waren respectievelijk 0,313 l/dag (spreiding 0,116 tot 0,726 l/dag) en 4,50 l (spreiding 2,25 tot 7,39 l). Maximale concentraties tijdens de eerste 180 dagen ( $C_{max}$ ), de minimumconcentratie op dag 180 ( $C_{180}$ ) en de cumulatieve oppervlakte onder de curve gedurende 180 dagen ( $AUC_{180}$ ) waren respectievelijk (mediaan [spreiding]) 372,6 [252,3-533,5] µg/ml, 2,1 (0-29,3) µg/ml en 10.302 [3653-21.874] µg.dag/ml. De PK-parameters van rituximab bij volwassen patiënten met GPA en MPA lijken vergelijkbaar met hetgeen is waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis.

### *Pediatische patiënten*

Gebaseerd op de farmacokinetische analyse van de populatie met data van 25 kinderen met GPA en MPA (6-17 jaar oud) die eenmaal per week gedurende 4 weken 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab kregen, was de geschatte mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd 22 dagen (spreiding 11 tot 42 dagen). De gemiddelde klaring en het gemiddelde distributievolume van rituximab waren respectievelijk 0,221 l/dag (spreiding 0,0996 tot 0,381 l/dag) en 2,27 l (spreiding 1,43 tot 3,17 l). Maximale concentraties tijdens de eerste 180 dagen ( $C_{max}$ ), de minimumconcentratie op dag 180 ( $C_{180}$ ) en de cumulatieve oppervlakte onder de curve gedurende 180 dagen ( $AUC_{180}$ ) waren respectievelijk (mediaan [spreiding]) 382,8 [270,6-513,6] µg/ml, 0,9 (0-17,7) µg/ml en 9787 [4838 - 20.446] µg.dag/ml. De PK-parameters van rituximab voor pediatische patiënten met GPA en MPA waren vergelijkbaar met die voor volwassenen met GPA of MPA, rekening houdend met het effect van lichaamsoppervlak op klaring- en distributievolume-parameters.

## Pemphigus vulgaris

De PK-parameters voor volwassen PV-patiënten die rituximab 1000 mg kregen toegediend op dag 1, 15, 168 en 182 zijn weergegeven in tabel 25.

**Tabel 25 Populatie-PK bij volwassen PV-patiënten in PV-onderzoek 2**

Parameter	Infusiecyclus	
	1 <sup>e</sup> cyclus van 1000 mg dag 1 en dag 15 n=67	2 <sup>e</sup> cyclus van 1000 mg dag 168 en dag 182 n=67
Terminale halfwaardetijd (dagen) Mediaan (Spreiding)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Klaring (l/dag) Gemiddelde (Spreiding)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Centrale verdelingsvolume (l) Gemiddelde (Spreiding)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Na de eerste twee rituximab-toedieningen (op dag 1 en 15; overeenkomend met cyclus 1), waren de PK-parameters van rituximab bij patiënten met PV vergelijkbaar met die bij patiënten met GPA/MPA en patiënten met RA. Na de laatste twee toedieningen (op dag 168 en 182; overeenkomend met cyclus 2), was de klaring van rituximab verlaagd, terwijl het centrale verdelingsvolume ongewijzigd



bleef.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is aangetoond dat rituximab zeer specifiek is voor het CD20-antigeen op B-cellen. Toxiciteitsonderzoeken bij cynomolgus-apen hebben geen ander effect aangetoond dan de verwachte farmacologische depletie van B-cellen in het perifere bloed en in lymfeweefsel.

Bij cynomolgus-apen zijn onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met doses tot 100 mg/kg (behandeling op drachtdagen 20-50) en deze hebben geen bewijs voor toxiciteit voor de foetus als gevolg van rituximab opgeleverd. Er werd echter wel een dosisafhankelijke farmacologische depletie van B-cellen waargenomen in de lymfoïde organen van de foetussen, die postnataal aanhield en gepaard ging met een afname van de IgG-spiegel bij de aangedane pasgeboren dieren. De aantallen B-cellen werden binnen 6 maanden na de geboorte weer normaal bij deze dieren en brachten de reactie op immunisatie niet in gevaar.

Standaardtesten om de mutageniteit te onderzoeken zijn niet uitgevoerd, omdat dergelijke testen niet relevant zijn voor dit molecuul. Er zijn geen langetermijndieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogene potentieel van rituximab vast te stellen.

Specifieke onderzoeken om de effecten van rituximab op de vruchtbaarheid te bepalen, zijn niet uitgevoerd. In algemene toxiciteitsonderzoeken bij cynomolgus-apen werden geen schadelijke effecten waargenomen op de voortplantingsorganen van mannetjes of vrouwtjes.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine  
L-histidinehydrochloride monohydraat  
Dinatriumedetaat  
Polysorbaat 80 (E433)  
Sucrose  
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden tussen Ruxience en polyvinylchloride of polyethyleen zakken of infusiesets waargenomen.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon

24 maanden

#### Verdund geneesmiddel

- Na aseptische verdunning in natriumchlorideoplossing

De bereide infusieoplossing van Ruxience in 0,9% natriumchlorideoplossing is fysisch en chemisch stabiel gedurende 35 dagen bij 2°C-8°C en daarna nog 24 uur bij ≤30°C.

- Na aseptische verdunning in D-glucoseoplossing

De bereide infusieoplossing van Ruxience in 5% D-glucoseoplossing is fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 2°C-8°C en daarna nog 24 uur bij ≤30°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient de bereide infusieoplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2°C-8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

##### Ruxience 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere type I glazen injectieflacons met chloorbutylrubber stop met 100 mg rituximab in 10 ml. Verpakking met 1 injectieflacon.

##### Ruxience 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere type I glazen injectieflacons met chloorbutylrubber stop met 500 mg rituximab in 50 ml. Verpakking met 1 injectieflacon.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Ruxience wordt geleverd in steriele, niet-pyrogene injectieflacons voor eenmalig gebruik zonder conserveermiddel.

Gebruik een steriele naald en spuit om Ruxience te bereiden. Trek op aseptische wijze de benodigde hoeveelheid Ruxience op en verdun het tot de berekende concentratie van 1 tot 4 mg/ml rituximab in een infusiezak met een steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% D-glucose in water. Om de oplossing te mengen, keert u de zak voorzichtig om ter voorkoming van schuimvorming. Voorzichtigheid is geboden om de steriliteit van de bereide oplossingen te waarborgen. Omdat het geneesmiddel geen antimicrobiële conserveermiddelen of bacteriostatische middelen bevat, moet een aseptische techniek in acht worden genomen. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

##### Ruxience 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/20/1431/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 april 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Birkendorfer Straße 65  
88397 Biberach an der Riss  
Duitsland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin, Dublin 22  
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een

minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Niet-oncologische indicaties:

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat alle artsen van wie wordt verwacht dat ze Ruxience voorschrijven het volgende ontvangen:

Productinformatie

Informatie voor de arts

Patiënteninformatie

Waarschuwingskaart voor patiënten

De informatie voor de arts over Ruxience dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- De noodzaak voor nauwlettend toezicht tijdens de toediening in een omgeving waar de volledige faciliteiten voor reanimatie onmiddellijk beschikbaar zijn
- De noodzaak om, voorafgaand aan de behandeling met Ruxience, te controleren op infecties, immuunsuppressie, eerdere/huidige medicatie die het immuunsysteem beïnvloedt en een recente voorgeschiedenis van, of geplande, vaccinatie
- De noodzaak om patiënten te controleren op infecties, in het bijzonder PML, tijdens en na de behandeling met Ruxience
- Gedetailleerde informatie over het risico op PML, de noodzaak van een tijdige diagnose van PML en de juiste maatregelen om PML te diagnosticeren
- De noodzaak om patiënten te informeren over het risico op infecties en PML, waaronder de symptomen waar men zich bewust van moet zijn en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze een of meer symptomen ondervinden
- De noodzaak om patiënten bij elke infusie de waarschuwingskaart voor patiënten te verstrekken

De patiënteninformatie over Ruxience dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Gedetailleerde informatie over het risico op infecties en PML
- Informatie over de tekenen en symptomen van infecties, in het bijzonder PML, en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze een of meer tekenen of symptomen ondervinden
- Het belang om deze informatie met hun partner of verzorger te delen
- Informatie over de waarschuwingskaart voor patiënten

De waarschuwingskaart voor patiënten voor Ruxience bij niet-oncologische indicaties dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- De noodzaak om de kaart te allen tijde bij zich te dragen en de kaart te laten zien aan alle behandelende beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Een waarschuwing over het risico op infecties en PML, waaronder de symptomen
- De noodzaak voor patiënten om contact op te nemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als zich symptomen voordoen

Oncologische indicaties:

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat alle artsen van wie wordt verwacht dat ze Ruxience voorschrijven het volgende ontvangen:

Productinformatie

Informatie voor de arts

De informatie voor de arts over Ruxience dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Informatie dat het product uitsluitend intraveneus (IV) dient te worden toegediend om fouten met betrekking tot de toedieningsweg te voorkomen.

Over de informatie voor de arts, de patiënteninformatie en de waarschuwingskaart voor patiënten moet vóór distributie overeenstemming zijn bereikt met de nationale bevoegde instanties.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ruxience 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
rituximab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 10 mg/ml rituximab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidinehydrochloride monohydraat, dinatriumedetaat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
100 mg/10 ml  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1431/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ruxience 100 mg steriel concentraat

rituximab

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

IV na verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

100 mg/10 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ruxience 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
rituximab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 10 mg/ml rituximab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidinehydrochloride monohydraat, dinatriumedetaat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
500 mg/50 ml  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1431/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ruxience 500 mg steriel concentraat

rituximab

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor intraveneus gebruik na verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

500 mg/50 ml

**6. OVERIGE**

## PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART VOOR NIET-ONCOLOGISCHE INDICATIES

### Waarschuwingskaart voor patiënten die behandeld worden met Ruxience voor niet-oncologische aandoeningen

#### Waarom heb ik deze kaart gekregen?

Dit geneesmiddel kan de kans op een infectie vergroten. Deze kaart bevat informatie over:

- Wat u moet weten voordat u Ruxience krijgt
- Wat de symptomen van een infectie zijn
- Wat u moet doen wanneer u vermoedt dat u een infectie krijgt.

Op de achterkant staan ook uw naam en de naam en het telefoonnummer van uw arts vermeld.

#### Wat moet ik met deze kaart doen?

- Houd deze kaart altijd bij u, bijvoorbeeld in uw portefeuille of handtas.
- Toon deze kaart aan alle artsen, verpleegkundigen of tandartsen die u bezoekt - niet alleen aan de specialist die Ruxience aan u voorschrijft.

Houd deze kaart bij u gedurende 2 jaar na uw laatste dosis Ruxience. Dit is omdat er enkele maanden nadat uw behandeling is afgelopen nog bijwerkingen kunnen optreden.

#### Wanneer mag ik geen Ruxience krijgen?

Laat Ruxience niet toedienen wanneer u een actieve infectie heeft of een ernstig probleem met uw immuunsysteem.

Vertel het uw arts of verpleegkundige wanneer u nu geneesmiddelen gebruikt of in het verleden geneesmiddelen heeft gebruikt die uw immuunsysteem kunnen beïnvloeden, hieronder valt ook chemotherapie.

#### Wat zijn de symptomen van het ontstaan van een infectie?

Let op de volgende mogelijke symptomen van een infectie:

- Aanhoudende koorts of hoest
- Gewichtsverlies
- Pijn, zonder dat u zich verwond heeft
- Een algemeen gevoel van onwel zijn of lusteloosheid.

#### Wat moet ik nog meer weten?

In zeldzame gevallen kan Ruxience een ernstige herseninfectie veroorzaken met de naam "progressieve multifocale leuko-encefalopathie" of PML. Dit kan fataal zijn.

- Symptomen van PML zijn onder andere:
  - Verwardheid, geheugenverlies of moeite met nadenken
  - Evenwichtsverlies of een verandering in de manier waarop u loopt of praat
  - Vermindering van kracht of zwakte aan één kant van uw lichaam
  - Wazig zien of verlies van het gezichtsvermogen.

Vertel het onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige als u (een van) de bovenstaande symptomen krijgt. U moet hun dan ook vertellen over uw behandeling met Ruxience.

#### Waar kan ik meer informatie krijgen?

Raadpleeg de bijsluiter van Ruxience voor meer informatie.

#### Startdatum van de behandeling en contactgegevens

Datum van de meest recente infusie: \_\_\_\_\_

Datum van de eerste infusie: \_\_\_\_\_

Naam patiënt: \_\_\_\_\_

Naam arts: \_\_\_\_\_

Contactgegevens arts: \_\_\_\_\_

Zorg ervoor dat u een lijst heeft van al uw geneesmiddelen wanneer u een afspraak heeft bij een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft over de informatie op deze kaart.



**Vertel het onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige als u (een van) de bovenstaande symptomen krijgt.**

**U moet hun dan ook vertellen over uw behandeling met Ruxience.**

## **B. BIJSLUITER**

**Bijsluiter: informatie voor de patiënt**  
**Ruxience 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie**  
**Ruxience 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie**  
rituximab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ruxience en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Ruxience en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Wat is Ruxience?**

Ruxience bevat de werkzame stof "rituximab". Dit is een type eiwit dat een "monoklonaal antilichaam" wordt genoemd. Het bindt aan het oppervlak van een type witte bloedcel met de naam "B-lymfocyt". Wanneer rituximab aan het oppervlak van deze cel bindt, sterft de cel af.

**Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Ruxience kan worden gebruikt voor de behandeling van verschillende aandoeningen bij volwassenen en kinderen. Uw arts kan Ruxience voorschrijven voor de behandeling van:

**a) Non-Hodgkin-lymfoom**

Dit is een ziekte van het lymfweefsel (deel van het immuunsysteem) die een bepaald type witte bloedcellen met de naam B-lymfocyten aantast.

Bij volwassenen kan Ruxience alleen gegeven worden of in combinatie met geneesmiddelen die "chemotherapie" worden genoemd.

Bij volwassen patiënten bij wie de behandeling werkt, kan Ruxience ook als onderhoudsbehandeling worden gebruikt gedurende 2 jaar nadat de aanvankelijke behandeling afgerond is.

Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt Ruxience gegeven in combinatie met chemotherapie.

**b) Chronische lymfatische leukemie**

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de vaakst voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen. CLL tast een bepaalde lymfocyt, de B-cel, aan die ontstaat vanuit het beenmerg en zich ontwikkelt in de lymfeklieren. Patiënten met CLL hebben te veel afwijkende lymfocyten, die zich voornamelijk ophopen in het beenmerg en in het bloed. De woekering van deze afwijkende B-lymfocyten veroorzaakt de symptomen die u mogelijk heeft. Ruxience in combinatie met chemotherapie vernietigt deze cellen, die geleidelijk door middel van biologische processen uit het lichaam worden verwijderd.

**c) Reumatoïde artritis**

Ruxience wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis. Reumatoïde artritis is een ziekte van de gewrichten. B-lymfocyten zijn betrokken bij de oorzaak van sommige symptomen die u kunt

hebben. Ruxience wordt gebruikt om reumatoïde artritis te behandelen bij mensen die al enkele andere geneesmiddelen geprobeerd hebben die ofwel niet meer werken, ofwel niet goed genoeg gewerkt hebben, ofwel bijwerkingen veroorzaakt hebben. Ruxience wordt meestal gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel dat methotrexaat wordt genoemd.

Ruxience vertraagt de schade aan uw gewrichten die door reumatoïde artritis veroorzaakt wordt en verbetert uw vermogen om uw normale dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Mensen die een positieve bloedtest hebben voor reumafactor (RF) en/of antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP) hebben, reageren het beste op Ruxience. Beide testen zijn vaak positief bij reumatoïde artritis en helpen bij het bevestigen van de diagnose.

#### **d) Granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis**

Ruxience wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder met granulomatose met polyangiitis (voorheen de ziekte van Wegener genoemd) of microscopische polyangiitis, wanneer het gebruikt wordt in combinatie met corticosteroïden.

Granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis zijn twee vormen van ontsteking van de bloedvaten, die voornamelijk de longen en nieren treffen, maar ook andere organen kunnen treffen. De B-lymfocyten zijn betrokken bij de oorzaak van deze aandoeningen.

#### **e) Pemphigus vulgaris**

Ruxience wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris is een auto-immuunziekte die pijnlijke blaren veroorzaakt op de huid, binnenkant van de mond, neus, keel en geslachtsdelen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor rituximab, andere eiwitten die op rituximab lijken, of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft op dit moment een ernstige, actieve infectie.
- U heeft een verzwakt immuunsysteem.
- U heeft ernstig hartfalen of een ernstige hartziekte die niet onder controle is en u heeft reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis, microscopische polyangiitis of pemphigus vulgaris.

Gebruik Ruxience niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Ruxience toegediend krijgt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Het is belangrijk dat u en uw arts de merknaam en het lotnummer van uw geneesmiddel noteren.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u in het verleden een hepatitisinfectie heeft gehad of u er mogelijk nu een heeft. Dit is omdat Ruxience er in enkele gevallen voor kan zorgen dat hepatitis B weer actief wordt, hetgeen in zeer zeldzame gevallen fataal kan zijn. Patiënten die ooit een hepatitis B-infectie hebben gehad, zullen nauwlettend worden gecontroleerd door hun arts op tekenen van deze infectie.
- u ooit hartproblemen heeft gehad (zoals een beklemmend, drukkend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris, hartkloppingen of hartfalen) of ademhalingsproblemen.

Als het bovenstaande op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Ruxience toegediend krijgt. Het kan nodig zijn dat uw arts extra zorg aan u moet besteden gedurende uw behandeling met Ruxience.

Overleg ook met uw arts als u denkt dat u binnenkort vaccinaties nodig heeft, inclusief vaccinaties die nodig zijn om naar andere landen te reizen. Sommige vaccinaties mogen niet tegelijkertijd met Ruxience gegeven worden, of niet in de maanden nadat u Ruxience toegediend gekregen heeft. Uw arts zal controleren of u vaccinaties nodig heeft voordat u Ruxience toegediend krijgt.

**Als u reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiïtis, microscopische polyangiïtis of pemphigus vulgaris heeft, vertel het dan ook aan uw arts**

- als u denkt dat u een infectie heeft, zelfs als het een lichte infectie is zoals een verkoudheid. De cellen die door Ruxience getroffen worden, helpen u te beschermen tegen infecties. U moet wachten totdat de infectie voorbij is voordat u Ruxience toegediend krijgt. Vertel het uw arts ook als u veel infecties heeft gehad in het verleden of als u lijdt aan ernstige infecties.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

*Non-Hodgkinlymfoom*

Ruxience kan gebruikt worden voor de behandeling van kinderen van 6 maanden en ouder en jongeren tot 18 jaar met non-Hodgkinlymfoom, in het bijzonder met CD20-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), burkittlymfoom (BL)/burkittleukemie (rijpe B-cell acute leukemie (BAL)) of burkitt-achtig lyfmoom (BLL).

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt, als u of uw kind jonger is dan 18 jaar.

*Granulomatose met polyangiïtis of microscopische polyangiïtis*

Ruxience kan worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en jongeren van 2 jaar en ouder met granulomatose met polyangiïtis (voorheen de ziekte van Wegener genoemd) of microscopische polyangiïtis. Er is weinig informatie over het gebruik van Ruxience bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met andere ziektes.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind dit geneesmiddel toegediend krijgt, als u of uw kind jonger bent/is dan 18 jaar.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Ruxience nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen. Dit is omdat Ruxience een invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Bovendien kunnen bepaalde andere geneesmiddelen een invloed hebben op de manier waarop Ruxience werkt.

Vertel het uw arts met name:

- als u geneesmiddelen tegen een hoge bloeddruk inneemt. Het is mogelijk dat u wordt gevraagd om deze andere geneesmiddelen niet in te nemen gedurende 12 uur voordat u Ruxience toegediend krijgt. Dit is omdat bij sommige mensen de bloeddruk daalt terwijl ze Ruxience toegediend krijgen.
- als u ooit geneesmiddelen heeft ingenomen die uw immuunsysteem beïnvloeden, zoals chemotherapie of geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Als het bovenstaande op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Ruxience toegediend krijgt.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat Ruxience de placenta kan passeren en een invloed kan hebben op uw baby.

Als u zwanger kunt raken, moeten u en uw partner een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens het gebruik van Ruxience. Dit moet u ook nog doen tot 12 maanden na uw laatste behandeling met Ruxience.

Ruxience gaat in zeer kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Omdat de effecten op de lange duur bij zuigelingen die borstvoeding krijgen niet bekend zijn, wordt uit voorzorg het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met Ruxience en tot 6 maanden na de behandeling.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet bekend of rituximab een effect heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschappen te gebruiken of machines te bedienen.

### **Ruxience bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

### **Hoe Ruxience wordt toegediend**

Ruxience zal worden toegediend door een arts of verpleegkundige die ervaren is in het gebruik van deze behandeling. Hij/zij zal u nauwlettend in de gaten houden terwijl u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Dit is voor het geval u bijwerkingen krijgt.

U zult Ruxience altijd via een druppelinfuus toegediend krijgen (intraveneuze infusie).

### **Geneesmiddelen die vóór iedere toediening van Ruxience worden gegeven**

Voordat u Ruxience toegediend krijgt, zult u andere geneesmiddelen (premedicatie) krijgen om mogelijke bijwerkingen te voorkomen of te verminderen.

### **Hoeveel en hoe vaak krijgt u uw behandeling?**

#### **a) Als u wordt behandeld voor non-Hodgkin-lymfoom**

- *Als u alleen Ruxience krijgt*  
Ruxience zal eenmaal per week worden toegediend gedurende 4 weken. Herhaalde behandelingskuren met Ruxience zijn mogelijk.
- *Als u Ruxience krijgt samen met chemotherapie*  
Ruxience zal op dezelfde dag worden gegeven als uw chemotherapie. Dit wordt gewoonlijk eenmaal per 3 weken gegeven tot maximaal 8 keer.
- Als u goed op de behandeling reageert, kunt u Ruxience krijgen als onderhoudsbehandeling, eenmaal per 2 of 3 maanden gedurende 2 jaar. Het is mogelijk dat uw arts dit wijzigt, afhankelijk van hoe u op het geneesmiddel reageert.
- Als u jonger bent dan 18 jaar krijgt u Ruxience in combinatie met chemotherapie. U ontvangt Ruxience maximaal 6 keer gedurende een periode van 3,5 tot 5,5 maanden.

#### **b) Als u wordt behandeld voor chronische lymfatische leukemie**

Wanneer u wordt behandeld met Ruxience in combinatie met chemotherapie, dan krijgt u infusies van Ruxience op dag 0 van cyclus 1, en daarna op dag 1 van elke cyclus gedurende 6 cycli in totaal. Elke cyclus duurt 28 dagen. De chemotherapie moet na de infusie van Ruxience worden gegeven. Uw arts beslist of u een gelijktijdige ondersteunende behandeling moet krijgen.

#### **c) Als u wordt behandeld voor reumatoïde artritis**

Elke behandelingskuur bestaat uit twee afzonderlijke infusies die worden gegeven met een tussenperiode van 2 weken. Herhaalde behandelingskuren met Ruxience zijn mogelijk. Afhankelijk van de tekenen en symptomen van uw ziekte, zal uw arts beslissen wanneer u meer Ruxience moet krijgen. Dit kan na enkele maanden zijn.

#### **d) Als u wordt behandeld voor granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis**

De behandeling met Ruxience bestaat uit vier afzonderlijke infusies die met tussenperioden van een week worden gegeven. Gewoonlijk worden vóór de start van de behandeling met Ruxience,

corticosteroiden via een injectie toegediend. Om uw aandoening te behandelen kan uw arts op ieder moment beginnen met corticosteroiden die u via de mond inneemt.

Als u 18 jaar of ouder bent en goed op de behandeling reageert, kunt u Ruxience krijgen als onderhoudsbehandeling. Deze zal worden toegediend als 2 afzonderlijke infusies die worden gegeven met een tussenperiode van 2 weken, gevolgd door 1 infusie elke 6 maanden gedurende ten minste 2 jaar. Afhankelijk van hoe u op het geneesmiddel reageert, kan uw arts beslissen om u langer te behandelen met Ruxience (maximaal 5 jaar).

#### e) **Als u wordt behandeld voor pemphigus vulgaris**

Elke behandelingskuur bestaat uit twee afzonderlijke infusies die worden gegeven met een tussenperiode van 2 weken. Als u goed op de behandeling reageert, kunt u Ruxience krijgen als onderhoudsbehandeling. Deze zal 1 jaar en 18 maanden na de eerste behandeling worden toegediend en daarna elke 6 maanden indien nodig, maar uw arts kan dit wijzigen, afhankelijk van hoe u op het geneesmiddel reageert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## 4. **Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig, maar sommige kunnen ernstig zijn en een behandeling vereisen. In zeldzame gevallen zijn sommige van deze reacties fataal geweest.

### **Infusiereacties**

Tijdens of in de eerste 24 uur na de infusie kunnen koorts, koude rillingen en beven ontstaan. Minder vaak kunnen sommige patiënten last krijgen van pijn op de plaats van de infusie, blaren, jeuk, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, ademhalingsmoeilijkheden, een verhoogde bloeddruk, een piepende ademhaling, last van de keel, zwelling van de tong of keel, jeukende neus of loopneus, braken, blozen of hartkloppingen, een hartaanval of een laag aantal bloedplaatjes. Als u een hartaandoening of angina pectoris heeft, dan kunnen deze reacties verergeren. **Vertel het onmiddellijk aan de persoon die u de infusie geeft** als u of uw kind een van deze symptomen krijgt, omdat het nodig kan zijn om de infusie te vertragen of stop te zetten. Het is mogelijk dat u aanvullend behandeld moet worden met een middel tegen onder andere allergische reacties (antihistaminicum) of paracetamol. Wanneer deze symptomen verdwijnen of verbeteren, kan de infusie hervat worden. Het is minder waarschijnlijk dat deze reacties optreden na de tweede infusie. Uw arts kan beslissen om uw behandeling met Ruxience te staken als deze reacties ernstig zijn.

### **Infecties**

**Vertel het uw arts onmiddellijk als u of uw kind klachten krijgt van een infectie, waaronder:**

- koorts, hoest, pijn in de keel, brandende pijn bij het plassen, of wanneer u zich zwak of niet lekker gaat voelen.
- geheugenverlies, moeite met nadenken, moeite met lopen of verlies van het gezichtsvermogen: dit kan komen door een zeer zeldzame, ernstige herseninfectie die soms dodelijk was (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML).

Het kan voorkomen dat u gemakkelijker infecties krijgt tijdens uw behandeling met Ruxience. Dit is vaak een verkoudheid, maar ook longontsteking, urineweginfecties en ernstige virale infecties zijn voorgekomen. Deze kunt u vinden onder “Andere bijwerkingen”.

Als u behandeld wordt voor reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis, microscopische polyangiitis of pemphigus vulgaris, kunt u deze informatie ook vinden in de

Patiëntenwaarschuwingskaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u deze waarschuwingskaart voor de patiënt bewaart en dat u deze laat zien aan uw partner of verzorger.

### **Huidreacties**

Zeer zelden kunnen huidaandoeningen met ernstige blaarvorming optreden, die levensbedreigend kunnen zijn. Roodheid, vaak gepaard gaand met blaren, kan zich voordoen op de huid of op de slijmvliezen, bijvoorbeeld in de mond, op de geslachtsdelen of de oogleden, en er kan koorts aanwezig zijn. **Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt.**

### **Andere bijwerkingen zijn onder andere:**

#### **a) Als u of uw kind wordt behandeld voor non-Hodgkin-lymfoom of chronische lymfatische leukemie**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- bacteriële of virale infecties, ontsteking van de luchtwegen met hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis)
- laag aantal witte bloedcellen, met of zonder koorts, of laag aantal bloedplaatjes
- misselijkheid
- kale plekken op de schedel, koude rillingen, hoofdpijn
- verminderde werking van het immuunsysteem, door een verminderd aantal antilichamen met de naam "immunoglobulinen" (IgG) in het bloed, die helpen bij de bescherming tegen infecties

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- infecties van het bloed (sepsis), longontsteking, gordelroos, verkoudheid, infecties van de luchtpijp, schimmelinfecties, infecties met onbekende oorzaak, ontsteking van de neusbijholten, hepatitis B
- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede, anemie), laag aantal van alle bloedcellen
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- hoge bloedsuikerspiegel, gewichtsverlies, zwelling in het gezicht en lichaam, verhoogde bloedspiegels van het enzym LDH, laag calciumgehalte in het bloed
- ongewoon gevoel van de huid, zoals een verdoofd gevoel, tintelingen, prikkelingen, brandend gevoel, gevoel van “kruipende mieren op of onder de huid”, verminderde tastzin
- onrustig gevoel, problemen met in slaap vallen
- zeer rood worden van het gezicht en andere gebieden van de huid als gevolg van vaatverwijding
- duizelig of angstig gevoel
- toegenomen traanproductie, problemen met de traanbuis, ontsteking van het oog (conjunctivitis)
- rinkelende geluiden in het oor (oorsuizen), oorpijn
- hartproblemen, zoals een hartaanval, onregelmatig of snel hartritme
- hoge of lage bloeddruk (lage bloeddruk voornamelijk bij overeind komen)
- samentrekking van de spieren in de luchtwegen wat een piepende ademhaling veroorzaakt (bronchospasme), ontsteking, irritatie van de longen, keel en/of neusbijholten, kortademigheid, loopneus
- braken, diarree, maagpijn, irritatie of zweertjes in de keel en mond, moeilijk kunnen slikken, verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie)
- eetstoornissen, niet genoeg eten, met als gevolg gewichtsverlies
- netelroos, toegenomen zweten, nachtzweeten
- spierproblemen, zoals gespannen spieren, gewrichts- of spierpijn, rug- en nekpijn
- tumorpijn
- algeheel gevoel van onbehagen of zich ongemakkelijk of moe voelen, trillen, griepverschijnselen
- falen van meerdere organen

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):



- bloedstollingsproblemen, afname van de aanmaak van rode bloedcellen en toename van de afbraak van rode bloedcellen (aplastische hemolytische anemie), opgezette of vergrote lymfeklieren
- neerslachtige stemming en verminderde interesse of plezier in dingen doen, zenuwachtig gevoel
- smaakproblemen, zoals veranderingen in hoe dingen smaken
- hartproblemen, zoals een vertraagd hartritme of pijn op de borst (angina pectoris)
- astma, te weinig zuurstof die de organen in het lichaam bereikt
- opgezette buik

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- kortdurende toename van de hoeveelheid van bepaalde soorten antilichamen in het bloed (die immunoglobulinen – IgM worden genoemd), chemische verstoringen in het bloed veroorzaakt door afbraak van afstervende kankercellen
- schade aan de zenuwen in armen en benen, verlamd gezicht
- onvoldoende pompkracht van het hart (hartfalen)
- ontsteking van bloedvaten, waaronder ontstekingen die leiden tot huidklachten
- ademhalingsfalen
- schade aan de darmwand (perforatie)
- ernstige huidproblemen waarbij blaren ontstaan, die levensbedreigend kunnen zijn. Roodheid, vaak gepaard gaand met blaren, kan zich voordoen op de huid of op de slijmvliezen, bijvoorbeeld in de mond, op de geslachtsdelen of de oogleden, en er kan koorts aanwezig zijn.
- nierfalen
- ernstig verlies van het gezichtsvermogen

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- een afname van het aantal witte bloedcellen die niet direct optreedt
- afname van het aantal bloedplaatjes direct na de infusie: dit is omkeerbaar, maar kan in zeldzame gevallen dodelijk zijn
- gehoorverlies, verlies van andere zintuigen

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar met non-Hodgkinlymfoom:** Over het algemeen waren bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met non-Hodgkinlymfoom gelijk aan de bijwerkingen bij volwassenen met non-Hodgkinlymfoom of chronische lymfatische leukemie. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren koorts die verband houdt met een laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcel), ontsteking of zweren in het slijmvlies van de mond en allergische reacties (overgevoeligheid).

#### **b) Als u wordt behandeld voor reumatoïde artritis**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- infecties zoals (bacteriële) longontsteking (pneumonie)
- pijn bij het plassen (urinewegsinfectie)
- allergische reacties waarop de kans het grootst is tijdens een infusie, maar die ook kunnen voorkomen tot 24 uur na de infusie
- veranderingen in de bloeddruk, misselijkheid, huiduitslag, koorts, jeuk, loopneus of verstopte neus en niezen, trillen, snelle hartslag, en vermoeidheid
- hoofdpijn
- veranderingen in laboratoriumtesten die worden uitgevoerd door uw arts. Deze omvatten onder andere een afname van de hoeveelheid van sommige specifieke eiwitten in het bloed (immunoglobulinen) die helpen bij de bescherming tegen infectie.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- infecties zoals een ontsteking van de luchtpijp (bronchitis)
- een gevoel van vol zitten of een kloppende pijn achter de neus, wangen en ogen (sinusitis), buikpijn, braken en diarree, problemen met ademhalen

- schimmelinfectie van de voet (zwemmerseczeem)
- hoge cholesterolgehalten in het bloed
- abnormaal gevoel van de huid zoals een verdoofd gevoel, tintelingen, prikkelingen, brandend gevoel, zenuwpijn (ischias), migraine, duizeligheid
- haaruitval
- angst, depressie
- verstoorde spijsvertering (indigestie), diarree, brandend maagzuur, irritatie en/of zweertjes in de keel en de mond
- pijn in de buik, rug, spieren en/of gewrichten

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- te veel vocht vasthouden in het gezicht en het lichaam
- ontsteking, irritatie en/of een benauwd gevoel in de longen en de keel, hoest
- huidreacties, zoals netelroos, jeuk en huiduitslag
- allergische reacties, waaronder een piepende ademhaling of kortademigheid, zwelling van het gezicht en de tong, flauwvallen

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- een groep symptomen die voorkomen binnen een paar weken na een infusie van rituximab, waaronder allergie-achtige reacties zoals huiduitslag, jeuk, gewrichtspijn, opgezette lymfeklieren en koorts
- huidaandoeningen met ernstige blaarvorming die levensbedreigend kunnen zijn. Roodheid, vaak gepaard gaand met blaren, kan zich voordoen op de huid of op de slijmvliezen, bijvoorbeeld in de mond, op de geslachtsdelen of de oogleden, en er kan koorts aanwezig zijn.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige virale infecties

Andere bijwerkingen van rituximab die zelden gemeld zijn, omvatten een daling in het aantal witte bloedcellen (neutrofielen) die helpen bij het bestrijden van een infectie. Sommige infecties kunnen ernstig zijn (zie de informatie over *Infecties* in deze rubriek).

### **c) Als u of uw kind wordt behandeld voor granulomatose met polyangiïtis of microscopische polyangiïtis**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- infecties, zoals borstkasinfectie, urineweginfecties (pijn bij het plassen), verkoudheden en herpesinfecties
- allergische reacties waarop de kans het grootst is tijdens een infusie, maar die ook kunnen voorkomen tot 24 uur na de infusie
- diarree
- hoest of kortademigheid
- neusbloedingen
- verhoogde bloeddruk
- pijnlijke gewrichten of rug
- spiertrekkingen of -trillingen
- duizelig gevoel
- onvrijwillig beven (tremor, vaak van de handen)
- slaapproblemen (insomnia)
- zwelling van de handen of enkels

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- verstoorde spijsvertering (indigestie)
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag, waaronder acne of puistjes

- blozen of roodheid van de huid
- koorts
- verstopte neus of loopneus
- stijve of pijnlijke spieren
- pijn in de spieren of in de handen of voeten
- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie)
- laag aantal bloedplaatjes
- een toename van de hoeveelheid kalium in het bloed
- veranderingen in het hartritme of het sneller kloppen van het hart dan normaal

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- huidaandoeningen met ernstige blaarvorming die levensbedreigend kunnen zijn. Roodheid, vaak gepaard gaand met blaren, kan zich voordoen op de huid of op de slijmvliezen, bijvoorbeeld in de mond, op de geslachtsdelen of de oogleden, en er kan koorts aanwezig zijn.
- terugkeren van een eerdere hepatitis B-infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige virale infecties

#### **Kinderen en jongeren met granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis**

Over het algemeen zijn de bijwerkingen bij kinderen en jongeren met granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen met granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren infecties, allergische reacties en zich ziek voelen (misselijkheid).

#### **d) Als u wordt behandeld voor pemphigus vulgaris**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- allergische reacties waarop de kans het grootst is tijdens een infusie, maar die ook kunnen voorkomen tot 24 uur na de infusie
- hoofdpijn
- infecties, zoals luchtweginfecties
- langdurige depressie
- haaruitval

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- infecties zoals een gewone verkoudheid, herpesinfecties, ooginfectie, een schimmelinfectie in de mond (spruw) en urineweginfecties (pijn bij het plassen)
- stemmingsstoornis zoals prikkelbaarheid en depressie
- huidaandoeningen zoals jeuk, netelroos en goedaardige knobbeltjes
- moe of duizelig gevoel
- koorts
- pijn in de gewrichten of de rug
- pijn in de buik
- pijn in de spieren
- hartslag die sneller is dan normaal

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige virale infecties

Ruxience kan ook veranderingen veroorzaken in laboratoriumtesten die worden uitgevoerd door uw arts.

Als u Ruxience samen met andere geneesmiddelen krijgt, kunnen sommige van de bijwerkingen die u krijgt het gevolg zijn van de andere geneesmiddelen.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is rituximab.  
De injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg rituximab (10 mg/ml).  
De injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg rituximab (10 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride monohydraat, dinatriumedetaat, polyosorbaat 80, sucrose, water voor injectie.

### **Hoe ziet Ruxience eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ruxience is een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot licht bruinig-gele oplossing, geleverd als concentraat voor oplossing voor infusie [steriel concentraat].

Injectieflacon van 10 ml – Verpakking van 1 injectieflacon

Injectieflacon van 50 ml – Verpakking van 1 injectieflacon

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
België

### **Fabrikant**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.