

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxience 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ruxience 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ruxience 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hver ml inneholder 10 mg rituksimab.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg rituksimab.

Ruxience 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hver ml inneholder 10 mg rituksimab.
Hvert hetteglass på 50 ml inneholder 500 mg rituksimab.

Rituksimab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff fremstilt ved hjelp av genteknologi, som består av et glykosylert immunglobulin med humane IgG1 konstante regioner og murine lett-kjede og tung-kjede variable regionsekvenser. Antistoffet er produsert fra en mammalsk cellesuspensjonskultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) og renses ved affinitetskromatografi og ionebytte, inkludert spesifikk viral inaktivering og fjerneprosedyrer.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett gjennomiktig, fargeløs til lys brungul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ruxience er indisert for voksne pasienter ved følgende indikasjoner:

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

Ruxience er indisert for behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi.

Ruxience vedlikeholdsbehandling er indisert for behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling.

Ruxience monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistente eller pasienter som er i andre eller senere tilbakefall etter kjemoterapi.

Ruxience er indisert for behandling av voksne pasienter med CD20-positivt, diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom i kombinasjon med CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon) kjemoterapi.

Ruxience i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for behandling av pediatriske pasienter (i alderen ≥ 6 måneder til < 18 år) med tidligere ubehandlet, fremskredent CD20-positivt diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), Burkitts lymfom (BL)/Burkitts leukemi (akutt moden B-celle leukemi) (BAL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Ruxience i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL. Det foreligger kun begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet hos pasienter som tidligere er behandlet med monoklonale antistoffer inkludert rituksimab, og hos pasienter refraktære overfor tidligere behandling med rituksimab pluss kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Revmatoid artritt

Ruxience i kombinasjon med metotreksat er indisert for behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv revmatoid artritt som ikke har respondert tilfredsstillende, eller som har vist intoleranse overfor andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD), inklusive behandling med én eller flere tumor nekrosefaktor (TNF)-hemmere.

Ruxience er vist å forsinke utvikling av leddødeleggelse (målt ved røntgenundersøkelse) og å forbedre fysisk funksjon når det gis i kombinasjon med metotreksat.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Ruxience i kombinasjon med glukokortikoider er indisert for behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (Wegeners) (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Ruxience i kombinasjon med glukokortikoider er indisert for induksjon av remisjon hos pediatriske pasienter (i alderen ≥ 2 til < 18 år) med alvorlig, aktiv GPA (Wegeners) og MPA.

Pemfigus vulgaris

Ruxience er indisert for behandling av pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ruxience bør administreres under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell og på en avdeling med fullt gjenopplivningsutstyr umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Premedisinering og profylaktiske legemidler

Premedisinering bestående av et antipyretikum og et antihistamin, f.eks. paracetamol og difenhydramin, bør alltid gis før hver administrering av Ruxience.

Hos voksne pasienter med non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi bør premedisinering med glukokortikoider vurderes dersom Ruxience ikke gis i kombinasjon med glukokortikoidholdig kjemoterapi.

Hos pediatriske pasienter med non-Hodgkins lymfom, bør premedisinering med paracetamol og H1-antihistaminer (=difenhydramin eller tilsvarende) gis 30 til 60 minutter før oppstart av Ruxience-infusjon. I tillegg bør prednison gis som angitt i tabell 1.

Det anbefales profylakse med tilstrekkelig hydrering og administrasjon av et legemiddel som hemmer urinsyreproduksjonen i 48 timer før terapistart hos KLL-pasienter for å redusere risikoen for tumorlysesyndrom. Hos KLL-pasienter som har lymfocytall $> 25 \times 10^9/l$ er det anbefalt å administrere prednison/prednisolon 100 mg intravenøst kort tid før infusjon med Ruxience. Dette for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av infusjonsreaksjoner og/eller cytokin-frigjøringssyndrom.

Hos pasienter med revmatoid artritt, GPA, MPA eller pemfigus vulgaris bør premedisinering med 100 mg intravenøs metylprednisolon være fullført 30 minutter før hver infusjon med Ruxience for å redusere forekomst og alvorlighetsgrad av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs).

Hos voksne med GPA eller MPA anbefales det at en dose på 1000 mg metylprednisolon daglig blir gitt intravenøst i 1 til 3 dager før den første infusjonen av Ruxience (den siste dosen av metylprednisolon kan gis på samme dag som den første infusjonen av Ruxience). Dette bør etterfølges av oral prednisolon 1 mg/kg/dag (ikke overskrid 80 mg/dag, og trapp ned så raskt som mulig basert på klinisk behov) under og etter den fire uker lange induksjonsfasen av Ruxience-behandling.

Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)-profylakse anbefales under og etter Ruxience-behandling til voksne pasienter med GPA, MPA eller PV, etter behov og i henhold til lokale veiledninger for klinisk praksis.

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter med GPA eller MPA bør før første i.v. infusjon med Ruxience gis metylprednisolon i.v. 3 ganger daglig med en dosering på 30 mg/kg/dag (men ikke over 1 g/dag) for å behandle alvorlige vaskulittsymptomer. Inntil 3 ekstra daglige doser på 30 mg/kg i.v. metylprednisolon kan gis før den første infusjonen med Ruxience.

Etter fullført administrering av i.v. metylprednisolon, bør pasienter gis 1 mg/kg/dag (men ikke over 60 mg/dag) prednison oralt som trappes ned så fort som mulig ut fra klinisk behov (se pkt. 5.1).

Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)-profylakse anbefales under og etter Ruxience-behandling til pediatrike pasienter med GPA eller MPA, etter behov og i henhold til lokale veiledninger for klinisk praksis.

Dosering

Det er viktig å sjekke merkingen på legemidlet for å sikre at riktig formulering blir gitt til pasienten, som forskrevet.

Non-Hodgkins lymfom

Follikulært non-Hodgkins lymfom

Kombinasjonsbehandling

Anbefalt dose av Ruxience i kombinasjon med kjemoterapi for induksjonsbehandling av tidligere ubehandlede, eller residiverte/refraktære pasienter med follikulært lymfom er: 375 mg/m² kroppsoverflate, i opptil 8 sykluser.

Ruxience skal gis på første dag av hver kjemoterapisyklus etter intravenøs injeksjon av glukokortikoidkomponenten i kjemoterapien, hvis aktuelt.

Vedlikeholdsbehandling

- Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Anbefalt dose av Ruxience gitt som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling er: 375 mg/m² kroppsoverflate hver 2. måned (oppstart 2 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år (totalt 12 infusjoner).

- Residivert/refraktært follikulært lymfom

Anbefalt dose av Ruxience gitt som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling er: 375 mg/m² kroppsoverflate hver 3. måned (oppstart 3 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år (totalt 8 infusjoner).

Monoterapi

- Residivert/refraktært follikulært lymfom

Ved monoterapi er anbefalt dose av Ruxience brukt som induksjonsbehandling hos voksne pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistente eller har hatt to eller flere påfølgende residiv etter kjemoterapi: 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon én gang per uke i 4 uker.

Ved monoterapi av Ruxience hos pasienter som har respondert på tidligere behandling med rituksimab som monoterapi for residivert/refraktært follikulært lymfom, er anbefalt dose: 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon én gang per uke i 4 uker (se pkt. 5.1).

Diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom hos voksne

Ruxience skal brukes i kombinasjon med CHOP kjemoterapi. Anbefalt dose er 375 mg/m² kroppsoverflate, i 8 sykluser gitt på første dag av hver kjemoterapisyklus etter intravenøs infusjon av glukokortikoidkomponenten i CHOP. Sikkerhet og effekt av rituksimab i kombinasjon med andre kjemoterapeutika har ikke blitt dokumentert ved diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom.

Dosejustering i løpet av behandlingen

Det er ikke anbefalt å redusere dosen av Ruxience. Når Ruxience gis i kombinasjon med kjemoterapi bør standard dosereduksjoner for de kjemoterapeutiske legemidlene følges.

Kronisk lymfatisk leukemi

Den anbefalte doseringen av Ruxience i kombinasjon med kjemoterapi for tidligere ubehandlede og residiverende/refraktære pasienter er 375 mg/m² kroppsoverflate administrert på dag 0 av første behandlingssyklus, deretter 500 mg/m² kroppsoverflate på dag 1 av hver påfølgende syklus i totalt 6 sykluser. Kjemoterapien bør gis etter Ruxience-infusjonen.

Revmatoid artritt

Pasienter som behandles med Ruxience må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon.

En behandlingssyklus med Ruxience består av to 1000 mg intravenøse infusjoner. Den anbefalte dosen av Ruxience er 1000 mg ved intravenøs infusjon, etterfulgt av en andre intravenøs infusjon på 1000 mg to uker senere.

Behovet for ny behandlingssyklus bør evalueres 24 uker etter forrige syklus og gjentatt behandling bør bli gitt på det tidspunktet hvis gjenværende sykdomsaktivitet vedvarer, ellers bør en avvente gjentatt behandling inntil sykdomsaktiviteten øker.

Tilgjengelige data antyder at klinisk respons vanligvis er oppnådd innen 16-24 uker i en innledende behandlingssyklus. Uavbrutt behandling bør være nøye vurdert hos pasienter som ikke viser noen klare tegn til terapeutisk nytte innen denne tidsperioden.

Granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Pasienter som behandles med Ruxience skal gis pasientkort ved hver infusjon.

Induksjon av remisjon hos voksne

Den anbefalte doseringen av Ruxience for induksjon av remisjonsbehandling hos voksne pasienter med GPA og MPA, er 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon en gang i uken i 4 uker (fire infusjoner totalt).

Vedlikeholdsbehandling hos voksne

Etter induksjon av remisjon med Ruxience bør vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med GPA og MPA, initieres tidligst 16 uker etter den siste infusjonen med Ruxience.

Etter induksjon av remisjon med annen immunsuppressiv standardbehandling, bør vedlikeholdsbehandling med Ruxience initieres i løpet av 4-ukersperioden etter sykdomsremisjon.

Ruxience bør administreres som to 500 mg i.v. infusjoner med to ukers mellomrom, etterfulgt av én 500 mg i.v. infusjon hver 6. måned deretter. Pasienter bør få Ruxience i minst 24 måneder etter oppnådd remisjon (fravær av kliniske tegn og symptomer). For pasienter som kan ha høyere risiko for tilbakefall, bør legen vurdere lengre varighet av vedlikeholdsbehandling med Ruxience, opptil 5 år.

Pemfigus vulgaris

Pasienter som behandles med Ruxience må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon.

Anbefalt dosering av Ruxience for behandling av pemfigus vulgaris er 1000 mg administrert som én i.v. infusjon etterfulgt av en ytterligere 1000 mg i.v. infusjon to uker senere, i kombinasjon med en kur av glukokortikoider som gradvis trappes ned.

Vedlikeholdsbehandling

En vedlikeholdsinfusjon på 500 mg i.v. administreres ved måned 12 og 18 og deretter hver 6. måned hvis behov eller basert på en klinisk vurdering.

Behandling av tilbakefall

Ved tilfeller av tilbakefall kan pasienter gis 1000 mg i.v. Behandlende helsepersonell bør også vurdere å gjenoppta eller øke pasientens glukokortikoid-dose basert på en klinisk vurdering.

Etterfølgende infusjoner kan administreres tidligst 16 uker etter forrige infusjon.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Non-Hodgkins lymfom

Hos pediatrike pasienter fra ≥ 6 måneder til < 18 års alder med tidligere ubehandlet, fremskreden, CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL, skal Ruxience brukes i kombinasjon med systemisk lymfom Malin type B (LMB) kjemoterapi (se tabell 1 og 2). Den anbefalte dosen av Ruxience er 375 mg/m² kroppsoverflate, administrert som én i.v. infusjon. Ingen dosejustering av Ruxience annet enn etter kroppsoverflate er nødvendig.

Sikkerhet og effekt av rituksimab hos pediatrike pasienter fra ≥ 6 måneder til < 18 års alder har ikke blitt fastslått for andre indikasjoner enn tidligere ubehandlet, fremskreden CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL. Det finnes bare begrensede data tilgjengelig for barn under 3 år. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Ruxience bør ikke brukes hos pediatriske pasienter fra nyfødt til < 6 måneders alder med CD20-positivt diffust storcellet B-celle-lymfom (se pkt. 5.1).

Tabell 1 Doseringsregime for Ruxience-administrasjon hos pediatriske pasienter med non-Hodgkins lymfom

Syklus	Behandlingsdag	Detaljer om administrasjonen
Prefase (COP)	Ruxience gis ikke	
Induksjon kur 1 (COPDAM1)	Dag -2 (samsvarende med dag 6 av prefasen) 1. Ruxience-infusjon	Under den 1. induksjonskuren gis prednison som del av kjemoterapikuren, og skal administreres før Ruxience.
	Dag 1 2. Ruxience-infusjon	Ruxience gis 48 timer etter den første infusjonen med Ruxience.
Induksjon kur 2 (COPDAM2)	Dag -2 3. Ruxience-infusjon	Under den 2. induksjonskuren gis ikke prednison i forbindelse med Ruxience-administrasjonen.
	Dag 1 4. Ruxience-infusjon	Ruxience gis 48 timer etter den tredje infusjonen med Ruxience.
Konsolidering kur 1 (CYM/CYVE)	Dag 1 5. Ruxience-infusjon	Prednison gis ikke i forbindelse med Ruxience-administrasjonen.
Konsolidering kur 2 (CYM/CYVE)	Dag 1 6. Ruxience-infusjon	Prednison gis ikke i forbindelse med Ruxience-administrasjonen.
Vedlikehold kur 1 (M1)	Dag 25 til 28 av konsolidering kur 2 (CYVE) Ruxience gis ikke	Oppstart når perifere blodtall er gjenopprettet etter konsolidering kur 2 (CYVE) til ANC > 1,0 x 10 ⁹ /liter og blodplatetall > 100 x 10 ⁹ /liter
Vedlikehold kur 2 (M2)	Dag 28 av vedlikehold kur 1 (M1) Ruxience gis ikke	
ANC = absolutt antall nøytrofile; COP = cyklofosamid, vinkristin, prednison; COPDAM = cyklofosamid, vinkristin, prednisolon, doksorubicin, metotreksat; CYM = CYtarabine (Aracytin, Ara-C), metotreksat; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

Tabell 2 Behandlingsplan for pediatriske pasienter med non-Hodgkins lymfom: Kjemoterapi i kombinasjon med Ruxience

Behandlingsplan	Pasientens stadium	Detaljer om administrasjonen
Gruppe B	Stadium III med høyt LDH-nivå (> N x 2), Stadium IV CNS-negativ	Prefase etterfølges av 4 kurer: 2 induksjonskurer (COPADM) med HDMTX 3 g/m ² og 2 konsolideringskurer (CYM)
Gruppe C	Gruppe C1: B-AL CNS-negativ, stadium IV & B-AL CNS-positiv og CSF-negativ	Prefase etterfølges av 6 kurer: 2 induksjonskurer (COPADM) med HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolideringskurer (CYVE) og 2 vedlikeholdskurer (M1 og M2)
	Gruppe C3: B-AL CSF-positiv, Stadium IV CSF-positiv	
Etterfølgende kurer skal gis så snart blodtallet gjenopprettes og pasientens tilstand tillater unntatt vedlikeholdskurene som gis med 28-dagers intervaller		
BAL = Burkitts leukemi (akutt moden B-celle leukemi); CSF = cerebrospinalvæske; CNS = sentralnervesystemet; HDMTX = høydose metotreksat; LDH = laktatdehydrogenase		

Granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Induksjon av remisjon

Den anbefalte doseringen av Ruxience til induksjon av remisjonsbehandling hos pediatriske pasienter med alvorlig, aktiv GPA eller MPA er 375 mg/m² kroppsoverflate gitt som i.v. infusjon én gang ukentlig i 4 uker.

Sikkerhet og effekt av rituksimab hos pediatriske pasienter (i alderen ≥ 2 år til < 18 år) har ikke blitt fastslått for andre indikasjoner enn alvorlig, aktiv GPA eller MPA.

Ruxience bør ikke brukes til pediatriske pasienter under 2 år med alvorlig, aktiv GPA eller MPA på grunn av en mulighet for inadekvat immunrespons på barnevaksiner mot vanlige barnesykdommer som kan forebygges med vaksiner (f.eks. meslinger, kusma, røde hunder og poliomyelitt) (se pkt. 5.1).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (alder > 65 år).

Administrasjonsmåte

Den tilberedte Ruxience oppløsningen bør administreres som en intravenøs infusjon via egen slange. Tilberedt infusjonsoppløsning skal ikke administreres som hurtig intravenøs injeksjon eller som bolusinfusjon.

Pasientene bør monitoreres nøye for begynnende cytokinfrigjøringsyndrom (se pkt. 4.4). Dersom pasienten utvikler symptomer på alvorlige reaksjoner, spesielt alvorlig dyspné, bronkospasme eller hypoksi, skal infusjonen avbrytes umiddelbart. Pasienter med non-Hodgkins lymfom bør så undersøkes for tegn på tumorlysesyndrom, inkludert nødvendige laborietester og undersøkes for tegn på lungeinfiltrasjon med røntgen av brystregionen. For alle pasienter gjelder at infusjonen ikke skal settes i gang igjen før alle symptomer er borte og resultatene av laborietester og røntgen er normalisert. Infusjonen kan da gjenopptas med en initiell hastighet på maksimalt halvparten av siste hastigheten. Hvis de samme alvorlige bivirkningene opptrer på nytt, må det vurderes nøye fra tilfelle til tilfelle om behandlingen skal avbrytes.

Milde eller moderate infusjonsrelaterte bivirkninger (IRR) (se pkt. 4.8), reduseres vanligvis ved at infusjonshastigheten nedsettes. Ved bedring av pasientens symptomer, kan infusjonshastigheten økes igjen.

Første infusjon

Den anbefalte innledende infusjonshastigheten er 50 mg/time. Etter de første 30 minuttene kan infusjonshastigheten økes med 50 mg/time hvert 30. minutt, til maksimalt 400 mg/time.

Påfølgende infusjoner

Alle indikasjoner

Etterfølgende doser av Ruxience kan gis med en innledende infusjonshastighet på 100 mg/time og økes med 100 mg/time hvert 30. minutt, til maksimalt 400 mg/time.

Pediatrike pasienter – non-Hodgkins lymfom

Første infusjon

Den anbefalte initielle infusjonshastigheten er 0,5 mg/kg/time (maksimalt 50 mg/time). Den kan trappes opp med 0,5 mg/kg/time hvert 30. minutt hvis ingen hypersensitivitets- eller infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår, til en maksimal hastighet på 400 mg/time.

Påfølgende infusjoner

Påfølgende doser med Ruxience kan gis med en initiell infusjonshastighet på 1 mg/kg/time (maksimalt 50 mg/time). Den kan økes med 1 mg/kg/time hvert 30. minutt til en maksimal hastighet på 400 mg/time.

Kun for revmatoid artritt

Alternativ, påfølgende, raskere infusjonshastighet

Dersom pasientene ikke opplevde en alvorlig infusjonsrelatert bivirkning ved den første eller de påfølgende infusjonene med en dose på 1000 mg Ruxience gitt ved standard infusjonshastighet, kan en raskere infusjon gis for andre og påfølgende infusjoner. I slike tilfeller brukes den samme konsentrasjonen som gitt i tidligere infusjoner (4 mg/ml i et 250 ml volum). Start med en hastighet på 250 mg/time de første 30 minuttene og deretter 600 mg/time i de neste 90 minuttene. Hvis denne raske infusjonen tolereres, kan den samme infusjonshastigheten brukes ved administrering av påfølgende infusjoner.

Pasienter som har klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, inkludert arytmier, eller tidligere har opplevd alvorlige infusjonsreaksjoner ved forutgående biologisk behandling eller av rituksimab, bør ikke gis den raskere infusjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Kontraindikasjoner ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor murine proteiner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Pasienter med en alvorlig immunsviktilstand.

Kontraindikasjoner ved revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt og pemfigus vulgaris

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor murine proteiner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Pasienter med en alvorlig immunsviktilstand.

Alvorlig hjertesvikt (New York Heart Association klasse IV) eller alvorlig, ukontrollert hjertesykdom (se pkt. 4.4 angående andre kardiovaskulære hendelser).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Alle pasienter behandlet med Ruxience for revmatoid artritt, GPA, MPA eller pemfigus vulgaris må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon. Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon til pasientene angående potensielt økt risiko for infeksjoner, inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Svært sjeldne tilfeller av dødelig PML er rapportert etter bruk av rituksimab. Pasienter må overvåkes med jevne intervaller for nye eller forverrede nevrologiske symptomer eller tegn på PML. Hvis PML mistenkes, skal videre behandling seponeres inntil PML-diagnose er utelukket. Legen bør undersøke pasienten for å avgjøre om symptomene tyder på nevrologisk dysfunksjon, og dersom det er tilfellet, om disse symptomene kan tyde på PML. Konsultasjon hos en nevrolog skal vurderes hvis klinisk indisert.

Dersom det er noen som helst tvil, bør videre undersøkelser, inkludert MR, fortrinnsvis med kontrast, testing av cerebrospinalvæske (CSF) for DNA av JC-virus og gjentatt nevrologisk evaluering, vurderes.

Legen bør særlig være oppmerksom på symptomer på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske symptomer). Pasienter bør også rådes til å informere partneren eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan legge merke til symptomer som pasienten ikke er klar over.

Hvis en pasient utvikler PML, skal Ruxience seponeres permanent.

Når immunsystemet er gjenopprettet hos immunkompromitterte pasienter med PML, er stabilisering og forbedret utfall sett. Det er fortsatt ukjent om tidlig påvisning av PML og seponering av rituksimab kan føre til samme stabilisering og forbedret resultat.

Non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rituksimab er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan være relatert til frigivelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Cytokinfrigjøringssyndrom ("cytokine release syndrome") kan være klinisk vanskelig å skille fra akutte overfølsomhetsreaksjoner.

Disse typene av reaksjoner som omfatter cytokinfrigjøringssyndrom, tumorlysesyndrom og

anafylaktiske og allergiske reaksjoner er beskrevet nedenfor.

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner med fatalt utfall er rapportert etter markedsføring ved bruk av intravenøs formulering av rituksimab, og oppsto vanligvis innen 30 minutter til 2 timer etter oppstart av første intravenøse infusjon av rituksimab. De var kjennetegnet av lungekomplikasjoner, og inkluderte i noen tilfeller rask tumorlyse og tegn på tumorlysesyndrom i tillegg til feber, frysninger, stivhet, hypotensjon, urtikaria, angioødem og andre symptomer (se pkt. 4.8).

Alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom er karakterisert ved uttalt dyspné, ofte sammen med bronkospasme og hypoksi, i tillegg til feber, frysninger, stivhet, urtikaria og angioødem. Syndromet kan være assosiert med noen elementer av tumorlysesyndrom slik som hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi, akutt nyresvikt, forhøyet laktatdehydrogenase (LDH) og akutt respirasjonssvikt og død. Den akutte respirasjonssvikten ledsages av f.eks. interstitiell lungeinfiltrasjon eller lungeødem som kan sees på røntgenbilde av brystet. Syndromet manifesteres ofte innen én til to timer etter oppstart av første infusjon. Pasienter med tidligere nedsatt lungekapasitet eller med infiltrasjon av tumor i lungene kan ha dårligere prognose og må behandles med forsiktighet. Infusjonen skal stoppes umiddelbart hos pasienter som utvikler alvorlig cytokin frigjøringsyndrom (se pkt. 4.2), og omfattende symptomatisk behandling må igangsettes. Da innledende bedring i kliniske symptomer kan følges av tilbakeslag, bør disse pasientene monitoreres nøye inntil tumorlysesyndrom og infiltrasjon av lungene er avdekket eller utelukket. Videre behandling av pasientene etter fullstendig restitusjon har sjelden ført til gjentatt cytokinfrigjøringsyndrom.

Pasienter med stor tumormasse eller høyt antall ($\geq 25 \times 10^9/l$) sirkulerende maligne celler, slik som pasienter med KLL, skal behandles med meget stor forsiktighet da de kan ha høyere risiko for å utvikle særlig alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom. Disse pasientene må følges veldig nøye under hele første infusjon. Redusert infusjonshastighet for første infusjon eller oppdeling av dosen over to dager i den første syklusen og påfølgende sykluser bør vurderes hos disse pasientene hvis antall lymfocytter fortsatt er $> 25 \times 10^9/l$.

Infusjonsrelaterte bivirkninger uansett type har blitt observert hos 77 % av pasienter behandlet med rituksimab (inkludert cytokin frigjøringsyndrom sammen med hypotensjon og bronkospasme hos 10 % av pasientene) (se pkt. 4.8). Disse symptomene er vanligvis reversible når infusjon av rituksimab avbrytes, og det administreres et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilaterende midler og glukokortikoider ved behov. For alvorlige reaksjoner, se beskrivelse av cytokinfrigjøringsyndrom ovenfor.

Anafylaktiske eller andre overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter ved intravenøs administrering av proteiner. I motsetning til cytokin frigjøringsyndrom, er det typisk for virkelige overfølsomhetsreaksjoner at de opptrer minutter etter oppstart av infusjon. Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, som f.eks. adrenalin, antihistaminer og glukokortikoider, skal finnes tilgjengelig for umiddelbar bruk i tilfelle en allergisk reaksjon inntreffer under administrering av rituksimab. Klinisk manifestasjon av anafylaksi kan synes lik klinisk manifestasjon av cytokinfrigjøringsyndrom (beskrevet ovenfor). Reaksjoner som følge av overfølsomhet er mindre hyppig enn reaksjoner knyttet til frigjøring av cytokiner.

Ytterligere bivirkninger rapportert i noen tilfeller var hjerteinfarkt, atrieflimmer, lungeødem og akutt reversibel trombocytopeni.

Ettersom hypotensjon kan forekomme under administrasjon av rituksimab, bør det overveies å avbryte behandlingen med antihypertensive legemidler 12 timer før infusjon med Ruxience.

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjerterytmier som atrieflutter eller -flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med rituksimab. Pasienter med tidligere hjertesykdom og/eller kardiotoxisk kjemoterapi bør derfor overvåkes nøye.

Hematologisk toksisitet

Selv om rituksimab ikke er myelosuppressiv ved monoterapi, bør forsiktighet utvises når man overveier behandling av pasienter med antall nøytrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller antall trombocytter $< 75 \times 10^9/l$, fordi de kliniske erfaringer fra denne pasientgruppen er begrensede. Rituksimab har vært benyttet hos 21 pasienter som har gjennomgått autolog benmargstransplantasjon og andre risikogrupper med antatt redusert benmargsfunksjon uten induksjon av myelotoksisitet.

Vanlig fullblodstatus, inkludert telling av nøytrofile granulocytter og trombocytter, skal gjøres under Ruxience-behandling.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert dødsfall, kan oppstå under behandling med rituksimab (se pkt. 4.8). Ruxience skal ikke administreres hos pasienter med en aktiv alvorlig infeksjon (f.eks. tuberkulose, sepsis og opportunistiske infeksjoner, se pkt. 4.3).

Leger bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av Ruxience hos pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller med underliggende forhold som ytterligere kan predisponere pasienten for alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.8).

Tilfeller av hepatitt B-reakivering, inkludert dødelig fulminant hepatitt, har vært rapportert hos personer som får rituksimab. De fleste av disse personene var også eksponert for cytotoxisk kjemoterapi. Begrenset informasjon fra en studie hos residiverende/refraktære KLL-pasienter antyder at rituksimab-behandling kan forverre utfallet ved primære hepatitt B infeksjoner. Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med Ruxience. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre egnede markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom bør ikke behandles med Ruxience. Pasienter med positiv hepatitt B-serologi (enten HBsAg eller HBcAb) skal innen oppstart av behandling konsultere en spesialist innenfor leversykdommer og skal følges opp og behandles i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge hepatitt B-reakivering.

Svært sjeldne tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert ved bruk av rituksimab ved NHL og KLL etter markedsføring (se pkt. 4.8). Flertallet av pasientene hadde fått rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av et hematopoetisk stamcelle transplantat.

Immunisering

Sikkerheten av immunisering med levende virale vaksiner etter rituksimab-terapi er ikke undersøkt hos pasienter med NHL og KLL og vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales ikke. Pasienter som er behandlet med Ruxience kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en ikke-randomisert studie hadde voksne pasienter med residivert lavgradig NHL som fikk rituksimab-monoterapi en lavere responsrate på vaksinasjon med "tetanus recall antigen" (16 % vs. 81 %) og "Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen" (4 % vs. 76 % vurdert som > 2 ganger økning i antistoff titer) sammenlignet med en frisk, ubehandlet kontrollgruppe. En kan anta at de samme resultatene gjelder for KLL-pasienter på bakgrunn av likhetene mellom sykdommene, men dette har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Gjennomsnittlig titer av pre-terapeutisk antistoff overfor flere antigener (streptococcus pneumoniae, influensa A, kuma, røde hunder, vannkopper) ble opprettholdt i minst 6 måneder etter behandling med rituksimab.

Hudreaksjoner:

Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8). Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon hvor man mistenker sammenheng med rituksimab, skal behandlingen seponeres permanent.

Pediatrik populasjon

Det finnes bare begrensede data tilgjengelig for pasienter under 3 år. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt (GPA), mikroskopisk polyangiitt (MPA), og pemfigus vulgaris

Metotreksat (MTX) naïve populasjoner med revmatoid artritt

Bruk av rituksimab er ikke anbefalt hos pasienter som ikke tidligere har fått behandling med metotreksat, siden et gunstig nytte-risiko forhold ikke er etablert for denne pasientgruppen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rituksimab er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner (infusion related reactions, IRR), som kan være relatert til frigivelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer.

Alvorlige infusjonsreaksjoner med dødelig utfall har blitt rapportert hos pasienter med revmatoid artritt etter markedsføring. Ved revmatoid artritt, var de fleste infusjonsrelaterte hendelsene som ble rapportert i kliniske studier milde til moderate i alvorlighetsgrad. De vanligste symptomene er allergiske reaksjoner som hodepine, kløe, irritasjon i halsen, rødme, urtikaria, annet utslett, hypertensjon og feber. Generelt er andelen som opplever infusjonsreaksjoner høyere etter første infusjonen enn etter andre infusjon i behandlingssyklusene. Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner er lavere ved senere sykluser (se pkt. 4.8). De rapporterte reaksjonene var vanligvis reversible ved reduksjon av infusjonshastigheten, eller avbrytelse av rituksimab-infusjonen, og administrering av et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilaterende midler og glukokortikoider ved behov. Pasienter med allerede eksisterende kardiologiske tilstander og de som har opplevd tidlig kardiopulmonære bivirkninger skal overvåkes nøye. Avhengig av alvorlighetsgrad på de infusjonsrelaterte reaksjonene og behovet for intervensjoner, skal Ruxience seponeres midlertidig eller permanent. Når symptomene har fullstendig gått tilbake, kan infusjonen i de fleste tilfeller gjenopptas med en 50 % redusert infusjonshastighet (f.eks. fra 100 mg/time til 50 mg/time).

Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. adrenalin, antihistaminer og glukokortikoider, bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom det oppstår en allergisk reaksjon under administrering av Ruxience.

Det finnes ingen data vedrørende sikkerheten av rituksimab hos pasienter med moderat hjertesvikt (NYHA klasse III) eller alvorlig, ukontrollert kardiovaskulær sykdom. Hos pasienter behandlet med rituksimab, er det rapportert symptomer fra pre-eksisterende iskemiske hjertelidelser, som angina pectoris, så vel som forkammerflimmer og flutter. For pasienter med kjent hjerteanamnese, og for de som har opplevd tidlige kardiopulmonære bivirkninger, bør risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner forårsaket av infusjonsreaksjoner vurderes før behandling med Ruxience igangsettes, og pasientene overvåkes nøye under infusjonen. Siden hypotensjon kan oppstå under infusjon med rituksimab, bør det overveies å holde tilbake antihypertensiva 12 timer før Ruxience-infusjonen.

I kliniske studier og ved bruk etter markedsføring, var infusjonsrelaterte reaksjoner hos pasienter med GPA, MPA og pemfigus vulgaris samsvarende med de som er sett for pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.8).

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjertearrytmier slik som atrieflutter og flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med rituksimab. Pasienter med hjertesykdommer i anamnesen skal derfor monitoreres nøye (se infusjonsrelaterte reaksjoner over).

Infeksjoner

Basert på virkningsmekanismen til rituksimab og kunnskap om at B-celler spiller en viktig rolle i vedlikehold av normal immunrespons, har pasienter en økt risiko for infeksjoner ved behandling med rituksimab (se pkt. 5.1). Alvorlige infeksjoner, inklusive dødsfall, kan forekomme under behandling

med rituksimab (se pkt. 4.8). Ruxience skal ikke administreres til pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon (f.eks. tuberkulose, sepsis og opportunistiske infeksjoner, se pkt. 4.3) eller til alvorlig immunosupprimerte pasienter (f.eks. ved svært lave nivåer av CD4 eller CD8). Leger bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av rituksimab hos pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen, eller underliggende tilstander som kan predisponere pasienter ytterligere for alvorlig infeksjon for eksempel hypogammaglobulinemi (se pkt. 4.8). Det anbefales å fastslå immunoglobulinnivået før initierende behandling med Ruxience.

Pasienter som rapporterer tegn og symptomer på infeksjon etter Ruxience-behandling, bør snarest undersøkes og gis hensiktsmessig behandling. Før det gis en ny syklus med Ruxience-behandling, bør pasienter undersøkes på nytt med hensyn til mulig risiko for infeksjoner.

Svært sjeldne tilfeller av dødelig progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert etter bruk av rituksimab for behandling av revmatoid artritt og autoimmune sykdommer, inkludert systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitt.

Hepatitt B-infeksjoner

Tilfeller av hepatitt B reaktivering, inkludert dødelige utfall, har blitt rapportert hos pasienter med revmatoid artritt, GPA og MPA som er behandlet med rituksimab.

Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med Ruxience. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre egnede markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom bør ikke behandles med rituksimab. Pasienter med positiv hepatitt B-serologi (enten HBsAg eller HBcAb) skal innen oppstart av behandling konsultere en spesialist innenfor leversykdommer og skal følges opp og behandles i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge hepatitt B-reaktivering.

Forsinket nøytropeni

Mål nøytrofiler i blodet før hver administrering av Ruxience og jevnlig opptil 6 måneder etter avsluttet behandling, og ved tegn eller symptomer på infeksjon (se pkt. 4.8).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8). Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon, hvor man mistenker sammenheng med Ruxience, skal behandlingen seponeres permanent.

Immunisering

Leger bør gjennomgå pasientens vaksinasjonsstatus. Pasienter bør hvis mulig bli oppdatert med alle vaksiner i følge gjeldende retningslinjer for vaksiner før behandling med Ruxience settes i gang. Vaksinasjon bør være fullført minst 4 uker før første administrering av Ruxience.

Sikkerheten ved immunisering med levende virale vaksiner etter rituksimab-behandling har ikke blitt undersøkt. Vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales derfor ikke mens Ruxience-behandling pågår eller mens pasienten er deprivert for perifere B-celler.

Pasienter som er behandlet med Ruxience kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en randomisert studie hadde pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med rituksimab og metotreksat sammenlignbare responsrater for tetanus recall antigen (39 % vs. 42 %), og reduserte rater for pneumokokk polysakkaridvaksine (43 % vs. 82 % for minst 2 pneumokokk antistoff serotyper) og KLH neoantigen (47 % vs. 93 %), når vaksinen ble gitt 6 måneder etter rituksimab, sammenlignet med pasienter som kun fikk metotreksat. Dersom ikke-levende vaksiner er nødvendig mens pasienten får rituksimab-behandling, bør de være gitt minst 4 uker før neste kur med rituksimab påbegynnes.

Erfaring hittil viser at rebehandling med rituksimab i ett år ved revmatoid artritt, viser generelt samme andel av pasienter med positiv antistoff titer mot *S. pneumoniae*, influensa, kusma, røde hunder, vannkopper og tetanus toksin som andelen ved behandlingsstart.

Samtidig/sekvensiell bruk av andre DMARDs ved revmatoid artritt

Samtidig bruk av Ruxience og antirevmatiske legemidler andre enn de som er spesifisert under revmatoid artritt indikasjons- og doseringsavsnittene er ikke anbefalt.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier for fullstendig vurdering av sikkerheten ved sekvensiell bruk av andre DMARDs (inklusive TNF-hemmere og andre biologiske legemidler) etter rituksimab-behandling (se pkt. 4.5). Tilgjengelig data indikerer at frekvensen av klinisk relevant infeksjon er uendret når slik behandling brukes hos pasienter som tidligere er behandlet med rituksimab. Pasienter bør imidlertid observeres nøye for tegn på infeksjon dersom biologiske legemidler og/eller DMARDS blir brukt etter rituksimab-behandling.

Maligniteter

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for kreftutvikling. Tilgjengelige data gir ingen holdepunkt for økt kreftrisiko for rituksimab brukt ved autoimmune indikasjoner, utover den som er assosiert med den underliggende autoimmune sykdommen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På nåværende tidspunkt er det begrenset mengde data vedrørende mulige legemiddelinteraksjoner med rituksimab.

Samtidig behandling med rituksimab viste seg å ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til fludarabin eller cyklofosfamid hos KLL-pasienter. I tillegg var det tilsynelatende ingen effekt av fludarabin eller cyklofosfamid på farmakokinetikken til rituksimab.

Samtidig administrering med metotreksat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til rituksimab hos pasienter med revmatoid artritt.

Pasienter med titere av humant anti-musantistoff (HAMA) eller antistoff mot legemiddel (ADA) kan få allergiske- eller overfølsomhetsreaksjoner ved behandling med andre diagnostiske eller terapeutiske monoklonale antistoffer.

Blant 283 pasienter med revmatoid artritt som fikk biologisk DMARD etter gjennomført rituksimab-behandling, var insidensen av klinisk relevant infeksjon mens de fikk rituksimab 6,01 per 100 pasientår, sammenlignet med 4,97 per 100 pasientår under påfølgende behandling med biologisk DMARD.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av den lange retensjonstiden til rituksimab hos pasienter med B-celle uttømming, skal kvinner i fertil alder bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandling og i 12 måneder etter avsluttet behandling med Ruxience.

Graviditet

Det er kjent at IgG krysser placentabarrieren.

B-cellenivåer hos nyfødte barn etter maternell eksponering for rituksimab er ikke undersøkt i kliniske studier. Det finnes ikke tilstrekkelige og kontrollerte data fra studier hos gravide kvinner, men forbigående B-celle uttømming og lymfocytopeni er rapportert hos noen nyfødte til kvinner som har fått rituksimab under graviditeten. Lignende effekter har blitt observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). På grunn av dette bør Ruxience bare brukes under graviditet dersom fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet.

Amming

Begrensede data på utskillelse av rituksimab i morsmelk hos mennesker antyder svært lave rituksimabkonsentrasjoner i melken (relativ nyfødt dose er mindre enn 0,4 %). Få oppfølgingstilfeller av ammede nyfødte beskriver normal vekst og utvikling opptil 2 år. Da disse dataene er begrensede og langtidsutfallene av ammede nyfødte forblir ukjent, anbefales ikke amming under behandling med rituksimab og optimalt sett i 6 måneder etter at behandling med rituksimab er avsluttet.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av rituksimab på reproduksjonsorganer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende rituksimabs påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den farmakologiske aktiviteten og de hittil rapporterte bivirkningene tyder imidlertid på at rituksimab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Erfaring fra non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi hos voksne

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for rituksimab ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi er basert på data fra pasienter i kliniske studier og ved overvåkning etter markedsføring. Disse pasientene ble behandlet med enten rituksimab som monoterapi (som induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling) eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkningene som ble observert hyppigst hos pasienter som fikk rituksimab var infusjonsrelaterte reaksjoner som oppstod i løpet av den første infusjonen hos de fleste pasientene. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer går vesentlig ned ved etterfølgende infusjoner og er mindre enn 1 % etter åtte doser av rituksimab.

Infeksiøse reaksjoner (hovedsaklig bakterielle og virale) oppstod hos omtrent 30-55 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med NHL og hos 30-50 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med KLL.

De hyppigst rapporterte eller observerte alvorlige bivirkningene var:

- Infusjonsrelaterte reaksjoner (inkludert cytokin frigjøringsyndrom, tumorlyse syndrom), se pkt. 4.4.
- Infeksjoner, se pkt. 4.4.
- Kardiovaskulære hendelser, se pkt. 4.4.

Andre alvorlige bivirkninger som ble rapportert inkluderer hepatitt B reaktivering og PML (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger som er rapportert ved rituksimab alene eller i kombinasjon med kjemoterapi er oppsummert i tabell 3. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som bare er identifisert under overvåkning etter markedsføring, og hvor frekvensen ikke kunne beregnes, er listet under ”ikke kjent”.

Tabell 3 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller under overvåkning etter markedsføring hos pasienter med NHL og KLL behandlet med rituksimab som monoterapi/vedlikeholdsbehandling eller i kombinasjon med kjemoterapi

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bakterieinfeksjoner, virusinfeksjoner, +bronkitt	Sepsis, +pneumoni, +feberinfeksjon, +herpes zoster, +luftveisinfeksjon, soppinfeksjon, infeksjon av ukjent etiologi, +akutt bronkitt, +sinusitt, hepatitt B ¹		Alvorlig virusinfeksjon ² Pneumocystis jirovecii	PML	
Sykdom i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni, leukopeni, +febril nøytropeni +trombocytopeni	Anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	Koagulasjonsforstyrrelser, aplastisk anemi, hematolytisk anemi, lymfadenopati		Forbigående økning i serum IgM-nivåer ³	Sent forekomme nde nøytropeni ³ ,
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsrelaterte reaksjoner ⁴ , angioødem	Hypersensitivitet		Anafylakse	Tumorlyse syndrom, cytokin frigjøringsyndrom ⁴ , serumsyke	Infusjonsrelatert, akutt, reversibel trombocytopeni ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi, vekttap, perifert ødem, ansiktsødem, økt LDH, hypokalsemi				
Psykiatriske lidelser			Depresjon, nervøsitet			
Nevrologiske sykdommer		Parestesi, hypoestesi, agitasjon, insomnia, vasodilatasjon, svimmelhet, angst	Dysgeusi		Perifer nevropati, ansiktslammelse ⁵	Kranial nevropati, tap av andre sanser ⁵
Øyesykdommer		Lakrimasjonsforstyrrelse, konjunktivitt			Alvorlig synstap ⁵	
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus, øresmerter				Hørselstap ⁵

MedDRA- organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjertesykdommer		+Hjerteinfarkt ⁴ og ⁶ , +arytmi, +atrieflimmer, +takykardi, +hjertesykdom	+Venstre ventrikkelsvik t, +supra- ventrikulær takykardi, + ventrikulær takykardi, +angina, +myokard ischemi, bradykardi	Alvorlige hjerte- lidelser ⁴ og ⁶	Hjertesvikt ⁴ og ⁶	
Karsykdommer		Hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon.			Vaskulitt (hovedsaklig kutan), leuko- cytoklastisk vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme ⁴ , respiratorisk sykdom, brystmerter, dyspné, økt hoste, rhinitt	Astma, bronchiolitis obliterans, lungesykdom, hypoksi	Interstitiell lunge- sykdom ⁷	Respirasjons- svikt ⁴	Lungeinfiltr asjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, diaré, smerter i abdomen, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi, anoreksi, irritasjon i hals	Utvidelse av abdomen		Gastro- intestinal perforasjon ⁷	
Hud- og underhuds- sykdommer	Pruritus, utslett, +alopesi	Urtikaria, svette, nattesvette, +hudsykdom			Alvorlig bulløs hudreaksjon, Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁷	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni, myalgi, artralgi, ryggsmerter, nakkesmerter, smerter				
Sykdommer i nyre og urinveier					Nyresvikt ⁴	

MedDRA- organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, frysninger, asteni, hodepine	Tumorsmerter, rødme, malaise, forkjølelsesyndrom, ⁺ utmattelse (fatigue), ⁺ skjelving, multiorgansvikt ⁴	Smerter på infusjonsstedet			
Undersøkelser	Lave IgG-nivåer					

For hver hendelse var frekvensen basert på reaksjoner av alle grader (fra mild til alvorlig), unntatt hendelser merket med ”+” hvor frekvensen var basert bare på alvorlige (\geq grad 3 NCI common toxicity criteria) reaksjoner. Kun den høyeste frekvensen observert i studiene er rapportert.

¹ inkluderer reaktivering av primærinfeksjoner; frekvens basert på R-FC regimet hos residiverende/refraktær KLL

² se også avsnitt infeksjon nedenfor

³ se også avsnitt hematologiske bivirkninger nedenfor

⁴ se også avsnitt infusjonsrelaterte bivirkninger nedenfor. Sjeldne dødelige tilfeller er rapportert

⁵ tegn og symptomer på kranial nevropati. Forekom ved varierende tidspunkt opptil flere måneder etter avsluttet rituksimab-terapi.

⁶ observert hovedsakelig hos pasienter med tidligere hjerteproblemer og /eller kardiotoxisk kjemoterapi og forekom oftest i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner

⁷ inkludert dødelige tilfeller

Følgende hendelser er også rapportert som bivirkninger i kliniske studier, imidlertid ble de rapportert med lik eller lavere insidens i rituksimab-armene sammenlignet med kontrollarmene: hematotoksisitet, nøytropen infeksjon, urinveisinfeksjon, sensorisk forstyrrelse, pyreksi.

Tegn og symptomer som antyder en infusjonsrelatert reaksjon ble rapportert hos mer enn 50 % av pasientene i kliniske studier, og ble i hovedsak sett ved den første infusjonen, vanligvis i løpet av den første eller de to første timene. Disse symptomene bestod i hovedsak av feber, frysninger og stivhet. Andre symptomer inkluderte rødme, angioødem, bronkospasme, oppkast, kvalme, urtikaria/utslett, utmattelse (fatigue), hodepine, irritasjon i hals, rhinitt, pruritus, smerter, takykardi, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlyse syndrom. Alvorlig infusjonsrelaterte reaksjoner (som bronkospasme, hypotensjon) oppstod i opptil 12 % av tilfellene.

Ytterligere reaksjoner som ble rapportert i noen av tilfellene var myokard infarkt, atrieflimmer og pulmonært ødem og akutt reversibel trombocytopeni. Forverring av eksisterende hjertesykdom som angina pectoris eller kongestiv hjertesvikt eller andre alvorlige hjertelidelser (hjertesvikt, myokard infarkt, atrieflimmer) pulmonært ødem, multiorgansvikt, tumorlysesyndrom, cytokinfrigjøringsyndrom, nyresvikt og respirasjonssvikt ble rapportert med lavere eller ukjent frekvens. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer gikk vesentlig ned ved etterfølgende infusjoner og er < 1 % av pasientene ved den åttende syklusen av rituksimab(-innholdende) behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Rituksimab induserer B-celle uttømming hos omtrent 70-80 % av pasientene, men var assosiert med reduserte serum immunoglobuliner hos kun et fåtall av pasientene.

Lokalisert candidainfeksjon og herpes zoster ble rapportert med høyere insidens i rituksimab-armen i randomiserte studier. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos omtrent 4 % av pasientene behandlet med rituksimab som monoterapi. Høyere frekvenser av infeksjoner totalt, inkludert grad 3 og 4 infeksjoner, ble observert under rituksimab-vedlikeholdsbehandling opptil 2 år sammenlignet med observasjon. Det var ingen kumulativ toksisitet med tanke på infeksjoner rapportert i løpet av en 2 års behandlingsperiode. I tillegg er andre alvorlige virusinfeksjoner, enten nye, reaktiverte eller forverrede hvor noen var dødelige, rapportert ved rituksimab-behandling. Flertallet av pasientene har fått rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av hematopoetisk stamcelle transplantasjon. Eksempler på slike alvorlige virusinfeksjoner er infeksjoner forårsaket av herpes virus (cytomegalovirus, varicella zoster virus og herpes simplex virus), JC virus (progressiv multifokal

leukoencefalopati (PML)) og hepatitt C virus. I kliniske studier er det også rapportert tilfeller av dødelig PML som har oppstått etter sykdomsprogresjon og rebehandling. Tilfeller av hepatitt B reaktivering er rapportert, flertallet var hos pasienter som fikk rituksimab i kombinasjon med cytotoxisk kjemoterapi. Hos pasienter med residiverende /refraktær KLL, var forekomsten av hepatitt B infeksjon grad 3 eller 4 (reaktivering og primær infeksjon) 2 % i R-FC vs 0 % FC. Progresjon av Kaposis sarkom er sett hos pasienter behandlet med rituksimab som har eksisterende Kaposis sarkom. Disse tilfellene oppstod ved ikke godkjente indikasjoner, og flertallet av pasientene var hiv-positive.

Hematologiske bivirkninger

I kliniske studier der rituksimab ble gitt i 4 uker, forekom hematologiske abnormaliteter hos en liten del av pasientene og var oftest milde og forbigående. Alvorlig (grad 3 og 4) nøytropeni ble rapportert hos 4,2 % av pasientene, alvorlig anemi ble rapportert hos 1,1 % av pasientene og alvorlig trombocytopeni ble rapportert hos 1,7 % av pasientene. Ved rituksimab-vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år ble leukopeni (5 % vs. 2 %, grad 3/4) og nøytropeni (10 % vs. 4 %, grad 3/4) rapportert med høyere frekvens sammenlignet med observasjon. Insidensen av trombocytopeni var lav (< 1 %, grad 3/4) og var ikke ulik i behandlingsarmene. I løpet av behandlingstiden i studier med rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi ble grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) og nøytropeni (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % i tidligere ubehandlet KLL) og pancytopeni (R-FC 3 % vs. FC 1 % i tidligere ubehandlet KLL) vanligvis rapportert med høyere frekvens sammenlignet med kjemoterapi alene. De høyere insidensene av nøytropeni hos pasienter behandlet med rituksimab og kjemoterapi var imidlertid ikke assosiert med en høyere insidens av infeksjoner og parasittære sykdommer sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene. Studier av pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL har vist at opp til 25 % av pasientene, etter behandling med rituksimab pluss FC, fikk forlenget nøytropeni (telling av nøytrofile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ mellom dag 24 og dag 42 etter siste dose) eller fikk forsinket nøytropeni (telling av nøytrofile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ senere enn dag 42 etter siste dose hos pasienter som tidligere ikke har hatt forlenget nøytropeni eller med normal telling før dag 42). Det ble ikke rapportert om forskjell i insidensen av anemi. Det ble rapportert om noen tilfeller av sent forekommende nøytropeni som oppstod mer enn fire uker etter den siste infusjonen av rituksimab. I studien ved førstelinjebehandling av KLL, opplevde pasienter med Binet stadium C flere alvorlige bivirkninger i R-FC-armen sammenlignet med FC-armen (R-FC 83 % vs. FC 71 %). I den residiverende/refraktær KLL-studien, ble grad 3/4 trombocytopeni rapportert hos 11 % av pasientene i R-FC-gruppen sammenlignet med 9 % av pasientene i FC-gruppen.

I studier av rituksimab hos pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi ble det sett forbigående økninger i serum IgM nivåer etter behandlingsstart, noe som kan være assosiert med hyperviskositet og relaterte symptomer. Den forbigående IgM økningen gikk vanligvis tilbake til minst baseline nivå i løpet av 4 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I kliniske studier med rituksimab som monoterapi ble kardiovaskulære bivirkninger rapportert hos 18,8 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hypotensjon og hypertensjon. Tilfeller av arrytmier grad 3 eller 4 (inkludert ventrikulær og supraventrikulær takykardi) og angina pectoris under infusjon ble rapportert. Under vedlikeholdsbehandling var insidensen av grad 3 til 4 hjertesykdommer sammenlignbar mellom pasienter behandlet med rituksimab og observasjon. Hjertebivirkninger ble rapportert som alvorlige bivirkninger (inkludert atrieflimmer, myokard infarkt, venstre ventrikkelsvikt, myokard iskemi) hos 3 % av pasientene behandlet med rituksimab sammenlignet med < 1 % av pasientene under observasjon. I studier som evaluerte rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi var insidensen av grad 3 og 4 hjerterytmier, i hovedsak supraventrikulære arrytmier som takykardi og atrieflimmer, høyere i R-CHOP gruppen (14 pasienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP gruppen (3 pasienter, 1,5 %). Alle disse arrytmiene oppstod i sammenheng med rituksimab-infusjonen eller var forbundet med predisponerte tilstander som feber, infeksjon, akutt hjerteinfarkt eller pre-eksisterende respiratorisk og kardiovaskulær sykdom. Det ble ikke observert noen forskjell mellom R-CHOP og CHOP gruppene i insidensen av andre grad 3 og 4 hjertesykdommer inkludert hjertesvikt, myokardsykdom og manifestasjoner av koronarsykdom. Ved

KLL var den totale forekomsten av hjertesykdommer grad 3 eller 4 lav både i førstelinje-studien (4 % R-FC, 3 % FC) og i residiverende/refraktær-studien (4 % R-FC, 4 % FC).

Respirasjonssystemet

Tilfeller av interstitiell lungesykdom, enkelte med fatalt utfall, har blitt rapportert.

Nevrologiske lidelser

I løpet av behandlingsperioden (induksjonsbehandlingsfase bestående av R-CHOP for opptil åtte sykler), opplevde 4 pasienter (2 %) som ble behandlet med R-CHOP, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboembolisk cerebrovaskulære hendelser i løpet av den første behandlingssyklusen. Det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene i insidensen av andre tromboemboliske hendelser. I motsetning hadde tre pasienter (1,5 %) cerebrovaskulære hendelser i CHOP gruppen. Alle tilfellene oppstod i oppfølgingsperioden. Ved KLL var den totale forekomsten av nevrologiske sykdommer grad 3 eller 4 lav både i førstelinje-studien (4 % R-FC, 4 % FC) og i residiverende/refraktær-studien (3 % R-FC, 3 % FC).

Tilfeller av posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) / reversibelt posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er rapportert. Tegn og symptomer inkluderte synsforstyrrelser, hodepine, kramper og forandret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES/RPLS diagnose må bekreftes med bilder av hjernen. De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Det har blitt observert gastrointestinale perforasjoner, som i noen tilfeller medførte dødsfall, hos pasienter som fikk rituksimab for behandling av non-Hodgkins lymfom. I flertallet av disse tilfellene ble rituksimab gitt sammen med kjemoterapi.

IgG-nivåer

I den kliniske studien som evaluerte rituksimab-vedlikeholdsbehandling ved residivert/refraktært follikulært lymfom, var median IgG-nivåer under nedre normalgrense (< 7g/l) etter induksjonsbehandling i både observasjons- og rituksimab-gruppen. Median IgG-nivå økte senere i observasjonsgruppen og kom over nedre grense for normalverdier, men forble konstant i rituksimab-gruppen. Andelen pasienter med IgG-nivåer under nedre normalgrense var rundt 60 % i rituksimab-gruppen gjennom hele 2-årsperioden for behandling, mens den avtok i observasjonsgruppen (36 % etter 2 år).

Et lite antall av spontane tilfeller og tilfeller fra litteraturen av hypogammaglobulinemi har blitt observert hos pediatrike pasienter behandlet med rituksimab, i noen tilfeller alvorlige og med behov for langtids immunoglobulin-substitusjonsterapi. Konsekvensene av nedsatt B-cellenivå over lang tid hos pediatrike pasienter er ukjent.

Hud- og underhudsykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Undergrupper av pasientpopulasjoner – rituksimab som monoterapi

Eldre (≥ 65 år)

Insidensen av bivirkninger av alle grader og av bivirkninger grad 3/4 var lik hos eldre sammenlignet med yngre pasienter (< 65 år).

”Bulky” sykdom

Det var en høyere insidens av grad 3/4 bivirkninger hos pasienter med ”bulky” sykdom enn hos pasienter uten ”bulky” sykdom (25,6 % vs 15,4 %). Insidensen av bivirkninger av alle grader var lik i disse to gruppene.

Gjentatt behandling

Prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved gjentatt behandling med ytterligere

rituksimab-kurer, var tilsvarende prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved oppstartsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger grad 3/4) .

Undergrupper av pasientpopulasjoner - rituksimab kombinasjonsbehandling

Eldre (≥ 65 år)

Forekomsten av bivirkninger grad 3/4 i blod og lymfatiske organer var høyere hos eldre pasienter sammenlignet med hos yngre pasienter (< 65 år), ved tidligere ubehandlet eller residiverende/refraktær KLL.

Erfaring fra pediatrike pasienter med DLBCL/BL/BAL/BLL

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

En multisenter, ublindert, randomisert studie av Lymfom Malin type B kjemoterapi (LMB) med eller uten rituksimab ble utført med pediatrike pasienter (i alderen ≥ 6 måneder til < 18 år) med tidligere ubehandlet, fremskreden, CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL.

Totalt 309 pediatrike pasienter fikk rituksimab og ble inkludert i sikkerhetsanalyse-populasjonen. De pediatrike pasientene som ble randomisert til LMB kjemoterapiarmen med rituksimab eller inkludert i den delen av studien som hadde én behandlingsarm, fikk rituksimab administrert med dosen 375 mg/m^2 kroppsoverflate. De fikk totalt seks i.v. infusjoner med rituksimab (to under hver av de to induksjonskurene og én under hver av de to konsolideringskurene med LMB-regimet).

Sikkerhetsprofilen til rituksimab hos pediatrike pasienter (i alderen ≥ 6 måneder til < 18 år) med tidligere ubehandlet, fremskreden CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL, var generelt samsvarende i type, natur og alvorlighetsgrad med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne NHL- og KLL-pasienter. Tillegg av rituksimab til kjemoterapi førte til en økt risiko av noen typer hendelser som infeksjoner (inkludert sepsis) sammenlignet med kjemoterapi alene.

Erfaring fra revmatoid artritt

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for rituksimab ved revmatoid artritt er basert på data fra pasienter i kliniske studier og fra overvåkning etter markedsføring.

Sikkerhetsprofilen for rituksimab hos pasienter med alvorlig revmatoid artritt er oppsummert i avsnittet under. I kliniske studier mottok mer enn 3100 pasienter minst én behandlingssyklus og ble fulgt opp i en periode som varierte fra 6 måneder til over 5 år. Omtrent 2400 pasienter fikk to eller flere behandlingssykluser og over 1000 pasienter hadde mottatt 5 eller flere sykluser. Sikkerhetsinformasjonen innhentet etter markedsføring reflekterer den forventede bivirkningsprofilen som er sett i kliniske studier for rituksimab (se pkt. 4.4)

Pasienter fikk 2 x 1000 mg rituksimab med 2 ukers mellomrom, i tillegg til metotreksat (10-25 mg/uke). Rituksimab-infusjoner ble gitt etter en intravenøs infusjon av 100 mg metylprednisolon, og pasientene fikk også behandling med oralt prednison i 15 dager.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet i tabell 4. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra de tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene som ble observert hyppigst og ansett som forårsaket av rituksimab var infusjonsrelaterte reaksjoner. Den totale forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner i kliniske studier var 23 % av pasientene etter den første infusjon og avtok ved påfølgende infusjoner. I tillegg til bivirkninger som

er observert i kliniske RA-studier med rituksimab har progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4) og serumsykdom-lignende reaksjon blitt rapportert etter markedsføring.

Tabell 4 Oppsummering av bivirkninger rapportert i kliniske studier eller fra overvåking etter markedsføring hos pasienter med revmatoid artritt som har fått rituksimab

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjon, urinveis- infeksjoner	Bronkitt, sinusitt, gastroenteritt, tinea pedis			PML, hepatitt B- reaktiverin g	Alvorlig virus- infeksjon ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni ²		Forsinket nøytropeni ³	Serumsykd om- lignende reaksjon	
Forstyrrelser i immunsystemet	⁴ Infusjons- relaterte reaksjoner (hypertensjon, kvalme, utslett, feber, kløe, urtikaria, irritasjon i halsen hetetokter, hypotensjon, rhinitt, stivhet, takykardi, fatigue, orofaryngeal smerte, perifert ødem, erytem)		⁴ Infusjons- relaterte reaksjoner (generalisert ødem, bronkospasme, hvesing, laryngealt ødem, angionevrotisk ødem, generalisert kløe, anafylaksi, anafylaktoid reaksjon)			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkolesterol emi				
Psykiatriske lidelser		Depresjon, angst				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi , migrene, svimmelhet, isjias				
Hjertesykdommer				Angina pectoris, atrieflimmer, hjertesvikt, hjerteinfarkt	Atrieflutter	
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi, diaré, gastroøsofageal refluks, sårddannelser i munn, øvre abdominalsmert er				
Hud- og underhudssykdommer		Alopesi			Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens- Johnsons syndrom ⁶	

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi/muskel - og skjelettsmerte, artrose, bursitt				
Undersøkelser	Lave IgM-nivåer ⁵	Lave IgG-nivåer ⁵				
¹ Se også avsnittet under om infeksjoner. ² Frekvenskategori stammer fra laboratorieverdier innsamlet som del av rutinemessige laboratoriemonitoringer i kliniske studier ³ Frekvenskategori hentet fra data etter markedsføring. ⁴ Reaksjoner under eller innen 24 timer etter infusjon. Se også om infusjonsrelaterte reaksjoner nedenfor. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan skyldes hypersensitivitet og / eller virkningsmekanismen. ⁵ Inkluderer observasjoner samlet inn som en del av rutinemessige laboratoriemonitoringer. ⁶ Inkluderer dødelige utfall						

Gjentatte sykkluser

Gjentatte behandlingssykluser er forbundet med en tilsvarende bivirkningsprofil som den som er sett etter første eksponering. Forekomsten av alle bivirkninger etter første behandling med rituksimab var høyest i løpet av de første seks månedene og sank deretter. Dette skyldes hovedsakelig infusjonsrelaterte reaksjoner (mest frekvent i løpet av den første behandlingssyklusen), forverring av RA og infeksjoner, som alle var hyppigst forekommende de første seks månedene av behandlingen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

De vanligste bivirkningene etter å ha fått rituksimab i kliniske studier var infusjonsrelaterte reaksjoner (se tabell 4). Blant de 3189 pasientene som ble behandlet med rituksimab, opplevde 1135 (36 %) minst én infusjonsrelatert reaksjon mens 733 (23 %) av pasientene opplevde en infusjonsrelatert reaksjon etter første eksponering for rituksimab. Hyppigheten av infusjonsrelaterte reaksjoner sank ved påfølgende infusjoner. I kliniske studier opplevde mindre enn 1 % (17/3189) av pasientene en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon. Det var ingen CTC grad 4 infusjonsrelaterte reaksjoner og ingen dødsfall forårsaket av infusjonsrelaterte reaksjoner i kliniske studier. Forekomsten av CTC grad 3 bivirkninger, og infusjonsrelaterte reaksjoner som førte til seponering, avtok etter flere sykkluser og var sjeldne fra og med tredje sykklus. Premedisinering med intravenøs glukokortikoid reduserte signifikant forekomst og alvorlighetsgrad av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner med dødelig utfall har blitt rapportert etter markedsføring av legemidlet.

En studie ble designet for å evaluere sikkerheten av en raskere infusjon med rituksimab hos pasienter med revmatoid artritt. I denne studien fikk pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA, som ikke opplevde en alvorlig infusjonsrelatert bivirkning under eller innen 24 timer etter den første studie-infusjonen, muligheten til å motta en 2 timers infusjon med rituksimab. Pasienter som tidligere hadde opplevd en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon i forbindelse med en biologisk behandling mot RA ble ekskludert fra studien. Forekomst, typer og alvorlighetsgraden av infusjonsrelatert bivirkninger var i samsvar med det som er observert tidligere. Ingen alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger ble observert.

Infeksjoner

Den totale insidensen av infeksjon rapportert i kliniske studier var ca. 94 per 100 pasientår hos rituksimab-behandlede pasienter. Infeksjonene var fortrinnsvis milde eller moderate og besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner og urinveisinfeksjoner. Insidensen av infeksjoner som var alvorlige eller krevde intravenøs antibiotikabehandling var omtrent 4 av 100 pasientår. Det var ingen signifikant økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner etter flere sykkluser med rituksimab. Infeksjoner i nedre luftveier (inkludert pneumoni) har vært rapportert i kliniske studier, med tilsvarende insidens i rituksimab-armen som i kontroll-armen.

Ved bruk etter markedsføring, har det blitt rapportert om alvorlige virusinfeksjoner hos RA-pasienter som behandles med rituksimab.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati med fatalt utfall er rapportert etter bruk av rituksimab for behandling av autoimmune sykdommer. Dette inkluderer revmatoid artritt og andre autoimmune sykdommer utenfor godkjent indikasjon, inkludert systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitt.

Tilfeller av hepatitt B-reaktivering har blitt rapportert hos pasienter med non-Hodgkin's lymfom som mottok rituksimab i kombinasjon med cytotoksisk kjemoterapi (se non-Hodgkin's lymfom). Reaktivering av hepatitt B-infeksjon har også blitt rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter med revmatoid artritt som mottar rituksimab (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære bivirkninger

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ble rapportert med en insidens på 1,3 per 100 pasientår hos rituksimab-behandlede pasienter sammenlignet med 1,3 per 100 pasientår hos pasienter som fikk placebo. Andelen pasienter som opplevde kardiovaskulære bivirkninger (alle eller alvorlige) økte ikke i senere sykluser.

Nevrologiske hendelser

Tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) / reversibelt posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) har blitt rapportert. Tegn og symptomer inkluderer synsforstyrrelser, hodepine, kramper og endret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnostisering av PRES/RPLS må bekreftes med bilder av hjernen (MR). De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Nøytropeni

Tilfeller av nøytropeni ble observert ved behandling med rituksimab. Disse tilfellene var hovedsakelig forbigående og milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Nøytropeni kan oppstå flere måneder etter administrering av rituksimab (se pkt. 4.4).

I placebokontrollerte perioder i kliniske studier, opplevde 0,94 % (13/1382) av rituksimab-behandlede pasienter og 0,27 % (2/731) av placebopasienter alvorlig nøytropeni.

Etter markedsføring har det blitt rapportert sjeldne tilfeller av nøytropeni, inkludert alvorlig sent inntreffende og vedvarende nøytropeni, noen assosiert med dødelige infeksjoner.

Hud- og underhudsykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert svært sjeldent, noen med dødelig utfall.

Unormale laboratorieresultater

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM lavere enn nedre normalgrense) har blitt observert hos RA-pasienter behandlet med rituksimab. Det var ingen økt rate av samlet antall infeksjoner eller alvorlige infeksjoner etter utvikling av lav IgG eller IgM (se pkt. 4.4).

Et lite antall av spontane tilfeller og tilfeller fra litteraturen av hypogammaglobulinemi har blitt observert hos pediatrike pasienter behandlet med rituksimab, i noen tilfeller alvorlige og med behov for langtids immunoglobulin-substitusjonsterapi. Konsekvensene av nedsatt B-cellenivå over lang tid hos pediatrike pasienter er ukjent.

Erfaring fra granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Induksjon av remisjon hos voksne (GMPA/MPA-studie 1)

I GPA/MPA-studie 1, ble 99 voksne pasienter behandlet for induksjon av remisjon av GPA og MPA med rituksimab (375 mg/m² én gang ukentlig i 4 uker) og glukokortikoider (se pkt. 5.1).

Bivirkningene som er angitt i tabell 5 er alle bivirkninger som oppsto med en frekvens på $\geq 5\%$ i rituksimab-gruppen og med høyere frekvens enn i sammenligningsgruppen.

Tabell 5 Bivirkninger som forekom ved måned 6 hos $\geq 5\%$ av voksne pasienter som fikk rituksimab i GPA/MPA-studie 1 (rituksimab n = 99, med en høyere frekvens enn sammenligningsgruppen), eller under overvåking etter markedsføring.

MedDRA-organklasser Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Urinveisinfeksjon	7 %
Bronkitt	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaryngitt	5 %
Alvorlig virusinfeksjon ¹	ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni	7 %
Forstyrrelser i immunsystemet	
Cytokinfrigjøringsyndrom	5 %
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hyperkalemi	5 %
Psykiatriske lidelser	
Insomni	14 %
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	10 %
Skjelving	10 %
Karsykdommer	
Hypertensjon	12 %
Rødme	5 %
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	12 %
Dyspné	11 %
Epistakse	11 %
Nesetetthet	6 %
Gastrointestinale sykdommer	
Diaré	18 %
Dyspepsi	6 %
Konstipasjon	5 %
Hud- og underhudssykdommer	
Akne	7 %
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelspasmer	18 %
Artralgi	15 %
Ryggsmerter	10 %
Muskelsvakhet	5 %
Smerter i muskler og skjelett	5 %
Smerte i ekstremiteter	5 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Perifert ødem	16 %
Undersøkelser	
Redusert hemoglobin	6 %

¹Observert under overvåking etter markedsføring. Se også avsnittet under om infeksjoner.

Vedlikeholdsbehandling hos voksne (GPA/MPA-studie 2)

I GPA/MPA-studie 2, ble totalt 57 voksne pasienter med alvorlig, aktiv GPA og MPA behandlet med rituksimab for vedlikehold av remisjonen (se pkt. 5.1).

Tabell 6 Bivirkninger som forekom hos $\geq 5\%$ av voksne pasienter som fikk rituksimab i GPA/MPA-studie 2 (rituksimab n = 57), med en høyere frekvens enn sammenligningsgruppen, eller under overvåking etter markedsføring.

MedDRA-organklassesystem Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Bronkitt	14 %
Rhinitt	5 %
Alvorlig virusinfeksjon ¹	ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Dyspné	9 %
Gastrointestinale sykdommer	
Diaré	7 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Pyreksi	9 %
Influenza-lignende sykdom	5 %
Perifert ødem	5 %
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Infusjonsrelaterte reaksjoner ²	12 %
¹ Observert under overvåking etter markedsføring. Se også avsnittet under om infeksjoner.	
² Detaljer om infusjonsrelaterte reaksjoner er oppgitt under avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".	

Den generelle bivirkningsprofilen var samsvarende med den veletablerte sikkerhetsprofilen for rituksimab ved godkjente autoimmune indikasjoner, inkludert GPA og MPA. Totalt 4 % av pasientene i rituksimab-armen opplevde bivirkninger som førte til seponering. De fleste bivirkningene i rituksimab-armen var av mild eller moderat intensitet. Ingen av pasientene i rituksimab-armen opplevde fatale bivirkninger.

De hyppigst rapporterte hendelsene vurdert som bivirkninger var infusjonsrelaterte reaksjoner og infeksjoner.

Langtidsoppfølging (GPA/MPA-studie 3)

I en langtids sikkerhets-observasjonsstudie vedrørende sikkerhet fikk 97 GPA og MPA-pasienter behandling med rituksimab (gjennomsnittlig 8 infusjoner [variasjon 1-28]) i opptil 4 år, i henhold til legens standard praksis og skjønn. Den generelle sikkerhetsprofilen var samsvarende med den veletablerte sikkerhetsprofilen for rituksimab ved RA, GPA og MPA, og ingen nye bivirkninger ble rapportert.

Pediatrike pasienter

En ublinde, enarmet studie ble utført med 25 pediatrike pasienter med alvorlig, aktiv GPA eller MPA. Hele studieperioden bestod av en 6-måneders remisjon-induksjonsfase med en oppfølging på minimum 18 måneder og inntil maksimalt 4-5 år totalt. Under oppfølgingsfasen ble rituksimab gitt ut fra utprøvers skjønn (17 av 25 pasienter mottok ytterligere rituksimab-behandling). Annen samtidig immunsuppressiv behandling var tillatt (se pkt. 5.1).

Bivirkninger ble regnet som uønskede hendelser hvis de oppstod med en frekvens på $\geq 10\%$. Inkludert i disse var: infeksjoner (17 pasienter [68 %] i remisjon-induksjonsfasen, 23 pasienter [92 %] i hele studieperioden), infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) (15 pasienter [60 %] i remisjon-induksjonsfasen, 17 pasienter [68 %] i hele studieperioden) og kvalme (4 pasienter [16 %] i remisjon-induksjonsfasen, 5 pasienter [20 %] i hele studieperioden).

Under hele studieperioden var sikkerhetsprofilen til rituksimab samsvarende med det som ble rapportert under remisjon-induksjonsfasen.

Sikkerhetsprofilen til rituksimab hos pediatriske GPA- eller MPA-pasienter var samsvarende i type, natur og alvorlighetsgrad med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter ved godkjente autoimmune indikasjoner, inkludert GPA eller MPA hos voksne.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I GPA/MPA-studie 1 (studie av induksjon av remisjon hos voksne), ble infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) definert som enhver bivirkning som forekommer innen 24 timer etter infusjon i sikkerhetspopulasjonen og som ble ansett av utprøver å være infusjonsrelatert. Av de 99 pasientene som ble behandlet med rituksimab opplevde 12 pasienter (12 %) minst én IRR. Alle IRRs var CTC grad 1 eller 2. De vanligste IRRs inkluderte cytokinfrigjøringsyndrom, rødme, irritasjon i halsen og tremor. Rituksimab ble gitt i kombinasjon med intravenøse glukokortikoider som kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av disse hendelsene.

I GPA/MPA-studie 2 (studie av vedlikeholdsbehandling hos voksne) opplevde 7/57 (12 %) av pasientene i rituksimab-armen minst én infusjonsrelatert reaksjon. Forekomsten av IRR-symptomer var høyest under eller etter den første infusjonen (9 %) og avtok ved påfølgende infusjoner (< 4 %). Alle IRR-symptomene var milde eller moderate, og de fleste ble rapportert som «Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum» og «Hud- og underhudssykdommer» fra organklasser systemet.

I den kliniske studien med pediatriske pasienter med GPA eller MPA, ble de rapporterte infusjonsrelaterte reaksjonene i hovedsak sett ved den første infusjonen (8 pasienter [32 %]), og de avtok over tid med antall rituksimab-infusjoner (20 % ved den andre infusjonen, 12 % ved den tredje infusjonen og 8 % ved den fjerde infusjonen). De vanligste infusjonsrelaterte reaksjonene rapportert under remisjon-induksjonsfasen var: hodepine, hudutslett, rennende nese og pyreksi (8 % for hvert av symptomene). De observerte symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner var tilsvarende det som er kjent hos voksne GPA- eller MPA-pasienter behandlet med rituksimab. De fleste infusjonsrelaterte reaksjonene var grad 1 eller grad 2. Det ble rapportert to ikke-alvorlige grad 3 IRRs, og ingen grad 4 eller grad 5 IRRs. En alvorlig grad 2 IRR (generalisert ødem som løste seg med behandling) ble rapportert hos én pasient (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

I GPA/MPA-studie 1, var den totale hyppigheten av infeksjon omtrent 237 per 100 pasientår (95 % KI 197-285) ved det 6-måneders primære endepunkt. Infeksjoner var hovedsakelig milde til moderate og besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner, herpes zoster og urinveisinfeksjoner. Frekvensen av alvorlige infeksjoner var omtrent 25 per 100 pasientår. Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen i rituksimab-gruppen var lungebetennelse med en frekvens på 4 %.

I GPA/MPA-studie 2 opplevde 30/57 pasienter (53 %) i rituksimab-armen infeksjoner. Forekomsten av alle grader av infeksjoner var tilsvarende mellom armene. Infeksjonene var hovedsakelig milde til moderate. De vanligste infeksjonene i rituksimab-armen inkluderte øvre luftveisinfeksjoner, gastroenteritt, urinveisinfeksjoner og herpes zoster. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var tilsvarende i begge armene (omtrent 12 %). Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen i rituksimab-gruppen var mild eller moderat bronkitt.

I den kliniske studien med pediatriske pasienter med alvorlig, aktiv GPA og MPA, var 91 % av de rapporterte infeksjonene ikke alvorlige. 90 % var milde til moderate.

De vanligste infeksjonene i hele studieperioden var: øvre luftveisinfeksjoner (48 %), influensa (24 %), konjunktivitt (20 %), nasofaryngitt (20 %), nedre luftveisinfeksjoner (16 %), sinusitt (16 %), virale øvre luftveisinfeksjoner (16 %), øreinfeksjoner (12 %), gastroenteritt (12 %), faryngitt (12 %) og urinveisinfeksjoner (12 %). Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 7 pasienter (28 %), og inkluderte influensa (2 pasienter [8 %]) og nedre luftveisinfeksjoner (2 pasienter [8 %]) som de hyppigst rapporterte hendelsene.

Ved bruk etter markedsføring, har det blitt rapportert om alvorlige virusinfeksjoner hos GPA-/MPA-pasienter som behandles med rituksimab.

Maligniteter

I GPA/MPA-studie 1 var forekomsten av kreft hos rituksimab-behandlede pasienter 2,00 per 100 pasientår ved studieslutt (når den siste pasienten hadde fullført oppfølgingsperioden). På grunnlag av standardiserte insidensrater, vises insidensen av maligniteter å være lik den som tidligere er rapportert for pasienter med ANCA-assosierte vaskulitter.

I den pediatrike kliniske studien ble ingen krefttilfeller rapportert i løpet av en oppfølgingsperiode på inntil 54 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I GPA/MPA-studie 1 oppsto kardiale bivirkninger med en frekvens på ca. 273 per 100 pasientår (95 % KI 149-470) ved 6-måneders primært endepunkt. Frekvensen av alvorlige kardiale bivirkninger var 2,1 per 100 pasientår (95 % KI 3-15). De hyppigst rapporterte bivirkningene var takykardi (4 %) og atrieflimmer (3 %) (se pkt. 4.4).

Nevrologiske hendelser

Tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) / reversibelt posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) har blitt rapportert. Tegn og symptomer inkluderer synsforstyrrelser, hodepine, kramper og endret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnostisering av PRES/RPLS må bekreftes med bilder av hjernen (MR). De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Hepatitt-B reaktivering

Et lite antall tilfeller av hepatitt-B reaktivering, noen med dødelig utfall, er rapportert hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som fikk rituksimab etter markedsføring.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi (IgA, IgG eller IgM under nedre grense for normalverdi) er observert hos voksne og pediatrike pasienter med GPA og MPA behandlet med rituksimab.

I GPA/MPA-studie 1 var det i rituksimab-gruppen ved 6 måneder henholdsvis 27 %, 58 % og 51 % av pasientene med normale immunoglobulinnivåer ved baseline som hadde lave IgA-, IgG- og IgM-nivåer, i forhold til henholdsvis 25 %, 50 % og 46 % i syklofosamid-gruppen. Frekvensen av infeksjoner generelt og av alvorlige infeksjoner økte ikke etter utvikling av lave nivåer av IgA, IgG eller IgM.

I GPA/MPA-studie 2 ble det ikke observert noen forskjell av klinisk betydning mellom de to behandlingsarmene eller reduksjoner i nivåer av totalt immunoglobulin, IgG, IgM eller IgA gjennom studien.

I den pediatrike kliniske studien ble det rapportert hypogammaglobulinemi hos 3/25 (12 %) av pasientene i løpet av hele studieperioden. 18 pasienter (72 %) hadde vedvarende lave IgG-verdier (definert som Ig-verdier under nedre grense for normalområde i minst 4 måneder) (av disse hadde 15 pasienter også vedvarende lave verdier av IgM). Tre pasienter ble behandlet med intravenøs immunoglobulin (i.v.-IG). Basert på begrensede data kan det ikke trekkes noen bestemte konklusjoner om vedvarende lave IgG- og IgM-verdier førte til en økt risiko for alvorlig infeksjon hos disse pasientene. Konsekvensene av langvarig uttømming av B-celler hos pediatrike pasienter er ikke kjent.

Nøytropeni

I GPA/MPA-studie 1, utviklet 24 % av pasientene i rituksimab-gruppen (enkel behandling) og 23 % av pasientene i syklofosamid-gruppen nøytropeni av CTC grad 3 eller høyere. Nøytropeni var ikke forbundet med en observert økning i alvorlig infeksjon i rituksimab-behandlede pasienter.

I GPA/MPA-studie 2 var forekomsten av nøythropeni av alle grader 0 % hos pasienter behandlet med rituksimab versus 5 % hos pasienter behandlet med azatioprin.

Hud- og underhudsykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, har blitt rapportert svært sjeldent.

Erfaring fra pemfigus vulgaris

Oppsummering av sikkerhetsprofilen i PV-studie 1 (studie ML22196) og PV-studie 2 (studie WA29330)

Sikkerhetsprofilen for rituksimab i kombinasjon med kortvarig behandling med glukokortikoider i lave doser hos pasienter med pemfigus vulgaris ble studert i en fase III, randomisert, kontrollert, åpen multisenterstudie. Trettiåtte (38) av de inkluderte pasientene med pemfigus vulgaris (PV) ble randomisert til rituksimab-gruppen (PV-studie 1). Pasientene som ble randomisert til rituksimab-gruppen, fikk en startdose på 1000 mg i.v. på studiedag 1 og en andre dose på 1000 mg i.v. på studiedag 15. Vedlikeholdsdoser på 500 mg i.v. ble administrert ved måned 12 og 18. Pasientene kunne få 1000 mg i.v. ved tidspunkt for tilbakefall (se pkt. 5.1).

PV-studie 2 var en randomisert, dobbeltblindet, «double-dummy», aktiv komparator, multisenterstudie utført for å undersøke rituksimabs effekt og sikkerhet sammenlignet med mykofenolatmofetil hos pasienter med moderat til alvorlig PV med behov for orale kortikosteroider. I denne studien fikk 67 PV-pasienter behandling med rituksimab i inntil 52 uker (initielt 1000 mg i.v. på studiedag 1 og en andre dose på 1000 mg i.v. på studiedag 15, gjentatt ved uke 24 og uke 26) (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen til rituksimab ved PV var samsvarende med den etablerte sikkerhetsprofilen ved andre godkjente autoimmune indikasjoner.

Bivirkningstabell for PV-studie 1 og 2

Bivirkningene fra PV-studie 1 og 2 er angitt i tabell 7. I PV-studie 1 ble bivirkninger definert som uønskede hendelser med en frekvens på $\geq 5\%$ blant PV-pasienter behandlet med rituksimab, med en $\geq 2\%$ absolutt forskjell i forekomst mellom gruppen behandlet med rituksimab og gruppen med standarddose prednison, inntil måned 24. Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger i PV-studie 1. I PV-studie 2 ble bivirkninger definert som uønskede hendelser som forekom hos $\geq 5\%$ av pasientene i rituksimab-armen og som ble vurdert som relatert til behandlingen.

Tabell 7 Bivirkninger hos pasienter med pemfigus vulgaris som fikk behandling med rituksimab i PV-studie 1 (inntil måned 24) og PV-studie 2 (inntil uke 52), eller under overvåking etter markedsføring

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner	Herpesvirusinfeksjon Herpes zoster Oral herpes Konjunktivitt Nasofaryngitt Oral candidainfeksjon Urinveisinfeksjon	Alvorlig virusinfeksjon ¹
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Hudpapillom	
Psykiatriske lidelser	Dystymi (persistent depressive disorder)	Alvorlig depresjon Irritabilitet	

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	
Hjertesykdommer		Takykardi	
Gastrointestinale sykdommer		Øvre abdominalsmerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Kløe Urtikaria Hudsykdom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel- og skjelettsmerter Artralgi Ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue Asteni Feber	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ²		
¹ Observert under overvåking etter markedsføring. Se også avsnittet under om infeksjoner. ² Infusjonsrelaterte reaksjoner fra PV-studie 1, inkludert symptomer fanget opp på det neste pasientbesøket etter hver infusjon og bivirkninger som oppstod på infusjonsdagen eller dagen etter infusjonen. De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner i PV-studie 1 inkluderte hodepine, frysninger, hypertensjon, kvalme, asteni og smerte. De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner i PV-studie 2 var dyspné, erytem, hyperhidrose, rødme/hetetokter, hypotensjon/lavt blodtrykk og utslett/kløende utslett.			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner var vanlige i PV-studie 1 (58 %). Nesten alle de infusjonsrelaterte reaksjonene var milde til moderate. Andelen pasienter som opplevde en infusjonsrelatert reaksjon etter den første, andre, tredje og fjerde infusjonen var henholdsvis 29 % (11 pasienter), 40 % (15 pasienter), 13 % (5 pasienter) og 10 % (4 pasienter). Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner. Symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner var av lignende type og alvorlighetsgrad som de som er sett hos RA- og GPA/MPA-pasienter.

I PV-studie 2 forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hovedsakelig ved første infusjon. Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner sank ved påfølgende infusjoner: 17,9 %, 4,5 %, 3 % og 3 % av pasientene opplevde infusjonsrelaterte reaksjoner ved henholdsvis første, andre, tredje og fjerde infusjon. Hos 11/15 pasienter som opplevde minst en infusjonsrelatert infusjon var reaksjonene av grad 1 eller 2. Hos 4/15 pasienter ble infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller mer rapportert, og rituksimab-behandlingen seponert som følge av dette; 3 av disse 4 pasientene opplevde alvorlige (livstruende) infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner forekom ved første (2 pasienter) eller andre (1 pasient) infusjon. Disse hendelsene gikk over med symptomatisk behandling.

Infeksjoner

I PV-studie 1 var det 14 pasienter (37 %) i rituksimab-gruppen som opplevde behandlingsrelaterte infeksjoner, sammenlignet med 15 pasienter (42 %) i gruppen med standarddose prednison. De vanligste infeksjonene i rituksimab-gruppen var herpes simplex- og zoster infeksjoner, bronkitt, urinveisinfeksjon, soppinfeksjon og konjunktivitt. Tre pasienter (8 %) i rituksimab-gruppen opplevde totalt 5 alvorlige infeksjoner (*Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, infeksiøs trombose, diskitt (infeksjon i mellomvirvelskive), lungeinfeksjon, sepsis med stafylokokker) og én pasient (3 %) i gruppen med standarddose prednison opplevde en alvorlig infeksjon (*Pneumocystis jirovecii*-pneumoni).

I PV-studie 2 opplevde 42 pasienter (62,7 %) i rituksimab-armen infeksjoner. De vanligste infeksjonene i rituksimab-gruppen var øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, oral candidainfeksjon og urinveisinfeksjon. 6 pasienter (9 %) i rituksimab-armen opplevde alvorlige infeksjoner.

Ved bruk etter markedsføring, har det blitt rapportert om alvorlige virusinfeksjoner hos PV-pasienter som behandles med rituksimab.

Unormale laboratoriefunn

I rituksimab-armen i PV-studie 2 var det svært vanlig å observere forbigående reduksjoner av lymfocytall på grunn av reduksjoner av perifere T-cellepopulasjoner etter infusjon. Det var også svært vanlig å observere forbigående reduksjon av fosfornivå etter infusjon. Disse ble betraktet som induert av premedisinering med i.v. metylprednisolon infusjon.

Lave IgG-nivåer var vanlig observert i PV-studie 2. Lave IgM-nivåer var svært vanlig observert. Det var imidlertid ingen evidens for en økt risiko for alvorlige infeksjoner etter at lave IgG- eller IgM-nivåer utviklet seg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med høyere doser enn den godkjente dosen for rituksimab intravenøs formulering i kliniske studier hos mennesker. Den høyeste intravenøse dose av rituksimab som er testet på mennesker hittil er 5000 mg (2250 mg/m²), testet i en doseeskaleringsstudie hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi. Ingen ytterligere sikkerhetssignaler ble identifisert.

Hvis pasienten får en overdose skal infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten bør overvåkes nøye.

Etter markedsføring er det rapportert om fem tilfeller av overdosering med rituksimab. Tre tilfeller hadde ingen rapporterte alvorlige hendelser. To alvorlige hendelser som ble rapportert, var influensalignende symptomer med en dose på 1,8 g rituksimab og dødelig respirasjonssvikt med en dose på 2 g med rituksimab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FA01

Ruxience er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimab bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein som er lokalisert på pre-B og modne B-lymfocytter. Antigenet uttrykkes på > 95 % av alle B-celle non-Hodgkins lymfomer.

CD20 finnes på både normale og maligne B-celler, men ikke på hematopoetiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Dette antigen internaliseres ikke etter antistoffbinding og avgis ikke fra celleoverflaten. CD20 sirkulerer ikke i plasma som et fritt antigen og konkurrerer således ikke om antistoffbindingen.

Rituksimabs Fab-domene bindes til CD20-antigenet på B-lymfocytter og Fc-domenet kan rekruttere immune effektorfunksjoner til å mediere B-celle lysing. Mulige mekanismer for effektor-mediert celle lysing inkluderer komplementavhengig cellulær cytotoxicitet (CDC) som et resultat av C1q binding, og antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) mediert ved en eller flere Fc γ -reseptorer på overflaten av granulocytter, makrofager og NK-celler. Det er også vist at rituksimab bundet til CD20-antigenet på B-lymfocytter kan indusere celledød via apoptose.

Antall perifere B-celler falt under normalverdi etter den første dosen med rituksimab. Hos pasienter behandlet for hematologiske maligniteter begynte B-cellebedringen etter 6 måneder. B-cellenivåene var generelt normalisert innen 12 måneder etter avsluttet behandling, selv om det for noen pasienter kunne ta lengre tid (opp til en median bedringstid på 23 måneder etter induksjonsbehandling). Hos pasienter med revmatoid artritt ble det observert umiddelbar uttømming av B-celler i perifert blod etter to infusjoner med 1000 mg rituksimab, gitt med 14 dagers mellomrom. Antall perifere B-celler i blod begynner å øke fra uke 24 og tegn på gjenopprettet normalpopulasjon er sett hos de fleste pasientene ved uke 40, enten rituksimab ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat. En liten andel av pasientene hadde forlenget redusert perifert B-cellenivå som varte i 2 år eller mer etter siste dose med rituksimab. Hos pasienter med GPA eller MPA, ble antallet perifere B-celler i blodet nedsatt til < 10 celler/mikroliter etter to ukentlige infusjoner med rituksimab 375 mg/m², og forble ved dette nivået for de fleste pasienter opp til 6 måneder. De fleste pasientene (81 %) viste tegn til normalisering av B-cellenivået, med > 10 celler/mikroliter ved 12 måneder, og økende til 87 % av pasientene ved 18 måneder.

Klinisk erfaring ved non-Hodgkins lymfom og ved kronisk lymfatisk leukemi

Follikulært lymfom

Monoterapi

Startbehandling, ukentlig for 4 doser

I den pivotale studien fikk 166 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL rituksimab 375 mg/m² som en intravenøs infusjon én gang i uken i fire uker. Total responsrate var 48 % (KI 95 % 41 %-56 %) i "intent-to-treat" (ITT) populasjonen, hvorav 6 % var komplett respons (CR) og 42 % partiell responsrate. Median tid til progresjon hos responderende pasienter var 13,0 måneder. I en subgruppeanalyse var total responsrate høyere hos pasienter med IWF B, C, og D histologiske subtyper sammenlignet med IWF A subtype (58 % vs 12 %), høyere hos pasienter hvis største lesjon var < 5 cm vs > 7 cm i største diameter (53 % vs 38 %), og høyere hos pasienter med kjemosensitiv residiv sammenlignet med kjemoresistent (definert som varighet av respons < 3 måneder) residiv (50 % vs 22 %). Total responsrate hos pasienter tidligere behandlet med autolog benmargstransplantasjon (ABMT) var 78 % versus 43 % hos pasienter uten ABMT. Hverken alder, kjønn, lymfomgrad, initial diagnose, tilstedeværelse eller fravær av "bulky" sykdom, normal eller høy LDH eller ekstranodulær sykdom hadde statistisk signifikant effekt (Fishers test) på rituksimabs respons. En statistisk signifikant korrelasjon mellom responsrate og affektert beinmarg ble oppdaget. 40 % av pasientene med affektert beinmarg responderte sammenlignet med 59 % av pasientene uten affektert beinmarg (p=0,0186). Dette funnet ble ikke understøttet av en trinnvis regresjonsanalyse hvor følgende faktorer var identifisert som prognostiske faktorer: histologisk typing, bcl-2 positiv i utgangspunktet, resistens overfor siste kjemoterapi og "bulky" sykdom.

Startbehandling, ukentlig for 8 doser

I en multisenter, enarmet studie fikk 37 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL, rituksimab 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 8 doser. Total responsrate var 57 % (95 % konfidensintervall (KI): 41 %-73 %; CR 14 %, PR 43 %) med en median tid til progresjon hos responderende pasienter på 19,4 måneder (variasjon 5,3 til 38,9 måneder).

Startbehandling, "bulky" sykdom, ukentlig for 4 doser

I sammenslåtte data fra tilsammen tre studier, fikk 39 pasienter med residiv eller refraktær, "bulky" sykdom (enkeltesjoner \geq 10 cm diameter), lav-gradig eller follikulær B-celle NHL rituksimab 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 4 doser. Total responsrate var 36 % (KI 95 % 21 %-

51 %; CR 3 %, PR 33 %) med en median tid til progresjon hos responderende pasienter på 9,6 måneder (variasjon 4,5 til 26,8 måneder).

Gjentatt behandling, ukentlig for 4 doser

I en multisenter, enarmet studie ble 58 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL, og som hadde oppnådd en objektiv klinisk respons etter en tidligere rituksimab-kur, behandlet på ny med rituksimab 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 4 doser. Tre av pasientene hadde tidligere fått to rituksimab-kurer før inklusjon, og ble således behandlet for tredje gang i studien. For to pasienter ble behandlingen gjentatt to ganger i studien. For de 60 gjentatte behandlingene i studien var total responsrate 38 % (KI₉₅ % 26 %-51 %; 10 % CR, 28 % PR) med en median tid til progresjon hos responderende pasienter på 17,8 måneder (variasjon 5,4 – 26,6 måneder). Dette kan med fordel sammenlignes med median tid til progresjon som oppnås etter første rituksimab-kur (12,4 måneder).

Startbehandling, i kombinasjon med kjemoterapi

I en åpen, randomisert klinisk studie, ble 322 tidligere ubehandlede pasienter med follikulært lymfom randomisert til behandling med enten CVP kjemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opptil 2 mg på dag 1, og prednisolon 40 mg/m²/dag på dag 1-5) hver 3. uke i 8 sykluser, eller rituksimab 375 mg/m² i kombinasjon med CVP (R-CVP). Rituksimab ble administrert på første dag i hver behandlingssyklus. Til sammen 321 pasienter (162 R-CVP, 159 CVP) fikk behandling og inngikk i analysen for effekt. Median tid for oppfølging av pasientene var 53 måneder. R-CVP ga et signifikant bedre resultat enn CVP for det primære endepunkt, som var tid til behandlingssvikt (27 måneder vs 6,6 måneder, $p < 0,0001$, log-rank test). Andelen pasienter med tumor-respons (CR, CRu, PR) var signifikant høyere ($p < 0,0001$ chi-kvadrat-test) i R-CVP gruppen (80,9 %) enn i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP forlenget signifikant tid til sykdomsprogresjon eller død sammenlignet med CVP, respektive 33,6 måneder og 14,7 måneder ($p < 0,0001$, log-rank test). Median responsvarighet var 37,7 måneder i R-CVP gruppen mens den var 13,5 måneder i CVP-gruppen ($p < 0,0001$, log rank test).

Differansen mellom behandlingsgruppene med hensyn på total overlevelse viste en signifikant klinisk differanse ($p=0,029$, log rank test stratifisert etter senter): overlevelse ved 53 måneder var 80,9 % for pasienter i R-CVP gruppen sammenlignet med 71,1 % for pasienter i CVP gruppen.

Resultater fra tre andre randomiserte studier med rituksimab i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer enn CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har også vist signifikant forbedring i responsrate, tidsavhengige parametre og for total overlevelse. Nøkkelresultater fra alle fire studiene er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8 Oppsummering av nøkkelresultater fra fire randomiserte fase III-studier som evaluerer nytteverdien av rituksimab i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved follikulært lymfom

Studie	Behandling, N	Median oppfølging, måneder	ORR, %	KR, %	Median TTF/PFS/ EFS måneder	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14,7 33,6 p<0,0001	53-mnd 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2,6 år Ikke nådd p < 0,001	18-mnd 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28,8 Ikke nådd p < 0,0001	48-mnd 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 ikke nådd p < 0,0001	42-mnd 84 91 p = 0,029

EFS – hendelsesfri overlevelse

TTP – tid til progresjon

PFS – progresjonsfri overlevelse

TTF – tid til behandlingssvikt

OS rates – overlevelses rater ved analysetidspunktet

Vedlikeholdsbehandling

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

I en prospektiv, åpen, internasjonal, multisenter fase III-studie, mottok 1193 pasienter med tidligere ubehandlet, utbredt follikulært lymfom induksjonsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44), ihht studielegens valg. Totalt 1078 pasienter responderte på induksjonsbehandlingen, hvorav 1018 ble randomisert til rituksimab vedlikeholdsbehandling (n=505) eller observasjon (n=513). De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til sykdomsstatus og andre karakteristika ved studiestart. Rituksimab vedlikeholdsbehandling besto av én rituksimab-infusjon på 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt én gang hver 2. måned inntil sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år.

Den forhåndsspesifiserte primære analysen ble utført ved en median observasjonstid på 25 måneder fra randomisering. Sammenlignet med observasjon alene ga vedlikeholdsbehandling med rituksimab en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av det primære endepunktet, utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom (tabell 9).

Også for de sekundære endepunktene i den primære analysen, "event-free survival" (EFS), tid til neste anti-lymfombehandling ("time to next anti-lymphoma treatment –TNLT"), tid til neste kjemoterapi (TNCT) og total responsrate (ORR) ble det funnet signifikant nytte av vedlikeholdsbehandling med rituksimab (tabell 9).

Data fra utvidet oppfølging av pasienter i studien (median oppfølging 9 år) bekreftet langtidsnyttene med rituksimab vedlikeholdsbehandling når det gjelder PFS, EFS, TNLT og TNCT (tabell 9).

Tabell 9 Oversikt over effektresultater for vedlikeholdsbehandling med rituksimab vs. observasjon ved den protokoll-definerte primære analysen og etter 9 års median oppfølging (endelig analyse)

	Primær analyse (median FU: 25 måneder)		Endelig analyse (median FU: 9,0 år)	
	Observasjon N=513	Rituksimab N=505	Observasjon N=513	Rituksimab N=505
Primær effekt				
Progresjonsfri overlevelse (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
risikoreduksjon	50 %		39 %	
Sekundær effekt				
Total overlevelse (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-verdi	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95 % KI)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risikoreduksjon	11 %		-6 %	
Hendelsesfri overlevelse (median)	38 måneder	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
risikoreduksjon	46 %		36 %	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 years	NR
log-rank p-verdi	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
risikoreduksjon	39 %		34 %	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-verdi	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95 % KI)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
risikoreduksjon	40 %		39 %	
Total responsrate*	55 %	74 %	61 %	79 %
chi-kvadrat-test p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
odds ratio (95 % KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Fullstendig respons (CR/CRu)-rate*	48 %	67 %	53 %	67 %
chi-kvadrat-test p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
odds ratio (95 % KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* ved slutten av vedlikehold/observasjon; endelige analyseresultater basert på median oppfølging på 73 måneder.

FU: oppfølging (follow-up), NR: ikke nådd ved tidspunkt for klinisk cut-off (not reached), TNCT: tid til neste kjemoterapibehandling (time to next chemotherapy treatment), TNLT: tid til neste anti-lymfombehandling (time to next anti lymphoma treatment).

Rituksimab vedlikeholdsbehandling ga konsistent nytte i alle de forhåndsdefinerte testede undergruppene: kjønn (mann, kvinne), alder (<60 år, ≥ 60 år), FLIPI score (<=1, 2 eller ≥3), induksjonsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) og uavhengig av grad av respons ved induksjonsbehandlingen (CR, CRu eller PR). Undersøkende analyser av nytten av vedlikeholdsbehandling viste en mindre uttalt effekt hos eldre pasienter (> 70 år), imidlertid var antall deltagende i denne studien få.

Residivert/refraktært follikulært lymfom

I en prospektiv, åpen, internasjonal multisenter fase III-studie ble 465 pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom i første omgang randomisert til induksjonsterapi med enten CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller rituksimab pluss CHOP (R-CHOP; n=234). De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på "baseline" karakteristikk og sykdomsstatus. Totalt 334 pasienter som oppnådde komplett eller partiell remisjon etter induksjonsterapi ble i neste omgang randomisert til rituksimab vedlikeholdsbehandling (n=167) eller observasjon (n=167). Vedlikeholdsbehandling med rituksimab besto av en enkelt infusjon

rituksimab 375 mg/m² kroppsoverflateareal hver 3. måned til sykdomsprogresjon, eller i en maksimumperiode på 2 år.

Den endelige effektanalysen inkluderer alle pasienter randomisert i begge faser av studien. Etter en median observasjonsperiode på 31 måneder for pasienter randomisert i induksjonsfasen, forbedret R-CHOP signifikant utfallet hos pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom sammenlignet med CHOP (se tabell 10).

Tabell 10 Induksjonsfase: Oversikt over effektresultater for CHOP versus R-CHOP (median observasjonsperiode 31 måneder)

	CHOP	R-CHOP	p-verdi	Risikoreduksjon ¹⁾
Primære endepunkt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Estimatene ble kalkulert med hazard ratio

²⁾ Siste tumorrespons vurdert av utprøver. Den “primære” statistiske testen for “respons” var trendanalyse av CR versus PR versus ikke-respons ($p < 0,0001$).

Forkortelser: NA, not available/ikke tilgjengelig; ORR, overall response rate/total response; CR, complete response/komplett respons; PR, partial response/partiell respons.

For pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsfasen i studien, var median observasjonstid 28 måneder fra randomisering. Vedlikeholdsbehandling med rituksimab ga en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i parameter for primært endepunkt, PFS (tid fra vedlikeholdsbehandling til residiv, sykdomsprogresjon eller død) sammenlignet med observasjon alene ($p < 0,0001$ log-rank test). Median PFS var 42,2 måneder i rituksimab-gruppen sammenlignet med 14,3 måneder i observasjonsgruppen. Ved bruk av cox regresjonsanalyse, ble risiko for opplevd progressiv sykdom eller død redusert med 61 % med rituksimab vedlikeholdsbehandling sammenlignet med observasjon (95 % KI; 45 % - 72 %). Kaplan-Meier estimert progresjonsfrie rater ved 12 måneder var 78 % i rituksimab vedlikeholdsgruppen versus 57 % i observasjonsgruppen. En analyse av total overlevelse bekreftet den signifikante nytteverdien av rituksimab vedlikehold framfor observasjon ($p=0,0039$ log-rank test). rituksimab vedlikeholdsbehandling reduserte risiko for død med 56 % (95 % KI; 22 % - 75 %).

Tabell 11 Vedlikeholdsfase: Oversikt over effektresultater for rituksimab versus observasjon (median observasjonstid 28 måneder)

Effektparametre	Kaplan-Meier estimat av median tid til hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	Observasjon (N = 167)	Rituksimab (N = 167)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Total overlevelse (OS)	NR	NR	0,0039	56 %
Tid til ny lymfombehandling	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Sykdomsfri overlevelse ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Subgruppeanalyser				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: not reached/ikke nådd; ^a: kun relevant for pasienter med komplett remisjon

Nytteverdien av rituksimab vedlikeholdsbehandling ble bekreftet i alle subgruppeanalysene, uavhengig av induksjonsregime (CHOP eller R-CHOP) eller kvalitet på respons ved induksjonsterapi (komplett eller partiell remisjon) (tabell 11). Rituksimab vedlikeholdsbehandling ga en signifikant forlengelse av median PFS både hos pasienter som responderte på induksjonsbehandling med CHOP (median PFS 37,5 måneder versus 11,6 måneder, $p < 0,0001$) og de som responderte på R-CHOP induksjon (median PFS 51,9 måneder versus 22,1 måneder, $p=0,0071$). Selv om subgruppene var små, ga rituksimab vedlikeholdsbehandling en signifikant nytte i form av total overlevelse hos pasienter som responderte på CHOP og hos pasienter som responderte på R-CHOP, men en lengre oppfølgingsperiode er nødvendig for å bekrefte denne observasjonen.

Diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom hos voksne

I en randomisert, åpen studie fikk totalt 399 tidligere ubehandlede eldre pasienter (alder 60 til 80 år) med diffus storcellet B-celle lymfomer standard CHOP kjemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opp til maksimum 2 mg på dag 1, og prednisone 40 mg/m²/dag på dagene 1-5) hver 3. uke i åtte sykluser, eller rituksimab 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). Rituksimab ble administrert på første dag av behandlingssyklus.

Effektanalysen ved studieslutt inkluderte alle randomiserte pasienter (197 CHOP, 202 R-CHOP), og hadde en median oppfølgingstid på ca. 31 måneder. De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på sykdoms karakteristikk og sykdomsstatus ved studiestart. Sluttanalysen bekreftet at R-CHOP behandling var forbundet med en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av hendelses-fri overlevelse (det primære effektparameter, hvor hendelser var dødsfall, residiv eller progresjon av lymfomer, eller iverksettelse av ny anti-lymfom behandling) ($p=0,0001$) Kaplan-Meier estimater for gjennomsnittlig varighet av hendelsesfri overlevelse var 35 måneder i R-CHOP armen sammenlignet med 13 måneder i CHOP-armen, hvilket representerer en risikoreduksjon på 41 %. Ved 24 måneder var estimatene for total overlevelse 68,2 % i R-CHOP armen sammenlignet med 57,4 % i CHOP-armen. En påfølgende analyse av varighet for total overlevelse, utført etter en gjennomsnittlig

oppfølgingstid på 60 måneder, bekreftet at behandling med R-CHOP var bedre enn behandling med CHOP ($p=0,0071$), med en risikoreduksjon på 32 %.

Analyse av alle sekundære parametre (responsrater, progresjonsfri overlevelse, sykdomsfri overlevelse, responsvarighet) verifiserte behandlingseffekten av R-CHOP sammenlignet med CHOP. Fullstendig responsrate etter 8 sykluser var 76,2 % i R-CHOP gruppen og 62,4 % i CHOP gruppen ($p=0,0028$). Risiko for sykdomsprogresjon ble redusert med 46 % og risiko for residiv med 51 %.

I alle pasientundergrupper (kjønn, alder, aldersjustert IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomer, ”bulky” sykdom, ekstranodale knuter, benmargs involvering) var risiko rater for hendelsesfri overlevelse og total overlevelse (R-CHOP sammenlignet med CHOP) mindre enn henholdsvis 0,83 og 0,95. R-CHOP ble forbundet med bedre resultat både for høyrisiko og lavrisiko pasienter i henhold til aldersjustert IPI.

Kliniske laboratoriefunn

Det ble ikke observert humant anti-mus antistoff (HAMA) hos noen av de 67 pasientene som ble undersøkt for dette. Av 356 pasienter som ble undersøkt for antistoff mot legemiddel (ADA), var 1,1 % (4 pasienter) positive.

Kronisk lymfatisk leukemi

I to åpne randomiserte studier ble totalt 817 tidligere ubehandlede pasienter og 552 pasienter med residiverende/refraktær KLL randomisert til å motta enten FC-kjemoterapi (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dag 1-3) hver 4. uke i 6 sykluser eller rituksimab i kombinasjon med FC (R-FC). Rituksimab ble i første syklus administrert i en dose på 375 mg/m² en dag før kjemoterapi og i en dose på 500 mg/m² på dag 1 av hver i de påfølgende behandlingssyklusene. Pasientene ble ekskludert fra studien ved residiverende/refraktær KLL hvis de tidligere var behandlet med monoklonale antistoffer eller hvis de var refraktære (definert som ikke oppnådd partial remisjon etter minst 6 måneder) overfor fludarabin eller en nuklosid-analog. Totalt 810 pasienter (403 R-FC, 407 FC) i førstelinje-studien (tabell 12a og tabell 12b) og 552 pasienter (276 R-FC, 276 FC) for residiverende/refraktær-studien (tabell 13) ble analysert for effekt.

I førstelinje-studien, etter en median observasjonstid på 48.1 måned, var median PFS 55 måneder i R-FC-gruppen og 33 måneder i FC-gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test). Analyser for total overlevelse fortsatte å vise en signifikant nytte av R-FC-behandling framfor FC kjemoterapi alene ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabell 12a). Økt progresjonsfri overlevelse ble konsekvent observert i de fleste subgruppene av pasienter som ble analysert i henhold til risiko for sykdom ved utgangspunktet (f.eks Binet stage A-C) (tabell 12b).

Tabell 12a Førstelinjebehandling ved kronisk lymfatisk leukemi
Oversikt over effektresultater for rituksimab pluss FC vs FC alene - 48,1 måneder
median observasjonstid

Effektparameter	Kaplan-Meier-estimat av median tid til hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Total overlevelse	NR	NR	0,0319	27 %
Hendelsesfri overlevelse	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Responstrate (CR, nPR eller PR)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n.a.
CR-rater	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Responsvarighet*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Sykdomsfri overlevelse (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid til ny behandling	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Responstrate og CR-rater ble analysert ved hjelp av chi-kvadrat-test. NR: ikke nådd (not reached); n.a.: ikke aktuelt (not applicable)

*: gjelder bare pasienter som oppnådde CR, nPR, PR;

** : gjelder bare pasienter som oppnådde CR

Tabell 12b Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio av progresjonsfri overlevelse i henhold til Binet stadium (ITT) –
median observasjonstid på 48,1 måneder

Progresjonsfri overlevelse	Antall pasienter		Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi (Wald test, ikke justert)
	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

KI: konfidensintervall

I residiverende/refraktær-studien var medianen for progresjonsfri overlevelse (primære endepunkt) 30,6 måneder i R-CF-gruppen og 20,6 måneder i FC-gruppen ($p=0,0002$, log-rank test). Nyten med tanke på PFS var observert i nesten alle pasient-undergrupper analysert etter sykdomsrisiko ved utgangsnivå. En liten, men ikke signifikant forbedring i total overlevelse ble rapportert i R-FC-subgruppen sammenlignet med FC-subgruppen.

Tabell 13 Behandling av residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi – oversikt over effekt av rituksimab pluss FC vs. FC alene (25,3 måneders median observasjonstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier-estimat av median-tid for hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Total overlevelse	51,9	NR	0,2874	17 %
Hendelsesfri overlevelse	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responstrate (CR, nPR eller, PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR rate	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Varighet av respons *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sykdomsfri overlevelse (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid til ny KLL behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Responstrate og CR-rater analysert ved bruk av chi-kvadrat-test.

*: egner seg kun til pasienter som oppnådde en CR, nPR, PR; NR: ikke oppnådd (not reached); n.a.: ikke aktuelt (not applicable)

** : Kun egnet for pasienter som oppnådde en CR

Resultater fra andre støttende studier som bruker rituksimab i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer (inkludert CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin og cladribin) ved behandling av tidligere ubehandlet og/eller residiverende/refraktær KLL-pasienter har også vist høy total responstrate med nytteverdi for progresjonsfri overlevelsesser, men med en noe høyere toksisitet (spesielt myelotosisitet). Disse studiene støtter bruken av rituksimab sammen med enhver kjemoterapi.

Data fra ca. 180 pasienter tidligere behandlet med rituksimab har vist klinisk nytteverdi (inkludert CR) og dette understøtter re-behandling med rituksimab.

Pediatrik populasjon

En multisenter, ublidet, randomisert studie av Lymfom Malin type B (LMB) kjemoterapi (kortikosteroider, vinkristin, cyklofosamid, høydose metotreksat, cytarabin, doksorubicin, etoposid og trippel legemiddel [metotreksat/cytarabin/kortikosteroid] intratekal terapi) alene eller i kombinasjon med rituksimab ble utført med pediatriske pasienter med tidligere ubehandlet, fremskreden CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL. Fremskreden ble definert som stadium III med forhøyet LDH-verdi («B-high») [LDH > to ganger den institusjonelle øvre referanseverdien for voksne (> Nx2)] samt alle i stadium IV eller med BAL. Pasientene ble randomisert til å få enten LMB kjemoterapi eller seks i.v. infusjoner med 375 mg/m² kroppsoverflate rituksimab i kombinasjon med LMB kjemoterapi (to under hver av de to induksjonskurene og en under hver av de to konsolideringskurene) etter LMB-regimet. Totalt 328 av de randomiserte pasientene ble inkludert i effektanalysene. Av disse var det en pasient under 3 år som fikk rituksimab i kombinasjon med LMB kjemoterapi.

De to behandlingsarmene, LMB (LMB kjemoterapi) og R-LMB (LMB kjemoterapi med rituksimab), var godt balansert med hensyn til baseline karakteristika. Pasientene i LMB- og R-LMB-armen hadde en median alder på henholdsvis 7 og 8 år. Omtrent halvparten av pasientene var i gruppe B (50,6 % i LMB-armen og 49,4 % i R-LMB-armen). I begge armene var 39,6 % i gruppe C1. Henholdsvis 9,8 % og 11,0 % av pasientene i LMB-armen og R-LMB-armen var i gruppe C3. Basert på Murphy staging hadde de fleste pasientene enten BL stadium III (45,7 % i LMB-armen og 43,3 % i R-LMB-armen) eller CNS-negativ BAL (21,3 % i LMB-armen og 24,4 % i R-LMB-armen). Hos under halvparten av

pasientene (45,1 % i begge armene) var beinmargen affisert. De fleste pasientene (72,6 % i LMB-armen og 73,2 % i R-LMB-armen) hadde ingen affisering av CNS. Det primære effektendepunktet var EFS (hendelsesfri overlevelse). En hendelse var definert som det først oppståtte av progressiv sykdom, tilbakefall, malignitet nummer to, død uavhengig av årsak eller ingen respons på grunnlag av påvisning av levende celler i residuet etter den andre CYVE-kuren. De sekundære effektendepunktene var OS og fullstendig remisjon.

Ved den prespesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på omtrent ett år, ble det observert klinisk relevant forbedring av det primære effektendepunktet EFS. 1-års rateestimer var 94,2 % (95 % KI: 88,5 % - 97,2 %) i R-LMB-armen og 81,5 % (95 % KI: 73,0 % - 87,8 %) i LMB-armen. Justert Cox HR var 0,33 (95 % KI: 0,14-0,79). På bakgrunn av anbefaling fra IDMC (independent data monitoring committee) basert på dette resultatet ble randomiseringen stoppet. Pasientene i LMB-armen kunne bytte over og få rituksimab.

Primær effektanalyse ble utført med 328 randomiserte pasienter med en median oppfølgingstid på 3,1 år. Resultatene er beskrevet i tabell 14.

Tabell 14 Oversikt over primære effektresultater (ITT populasjon)

Analyse	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 hendelser	10 hendelser
	Ensidig log-rank test p-verdi 0,0006	
	Justert Cox HR 0,32 (90 % KI: 0,17, 0,58)	
3-års EFS rater	82,3 % (95 % KI: 75,7 %, 87,5 %)	93,9 % (95 % KI: 89,1 %, 96,7 %)
OS	20 dødsfall	8 dødsfall
	Ensidig log-rank test p-verdi 0,0061	
	Justert Cox modell HR 0,36 (95 % KI: 0,16; 0,81)	
3-års OS rater	87,3 % (95 % KI: 81,2 %, 91,6 %)	95,1 % (95 % KI: 90,5 %, 97,5 %)
CR rate	93,6 % (95 % KI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % KI: 88,8 %, 97,2 %)

Forkortelser: EFS: hendelsesfri overlevelse; OS: total overlevelse; CR: fullstendig remisjon

Den primære effektanalysen viste en EFS-nytte ved tillegg av rituksimab til LMB kjemoterapi i forhold til LMB kjemoterapi alene. EFS HR var 0,32 (90 % KI: 0,17–0,58) i en Cox regresjonsanalyse justert for nasjonal gruppe, histologi og terapeutisk gruppe. Nyten ved tillegg av rituksimab til LMB kjemoterapi ble også vist for det sekundære endepunktet OS med en OS HR på 0,36 (95 % KI: 0,16–0,81). Det ble imidlertid ikke observert noen store forskjeller i antall pasienter som oppnådde fullstendig remisjon mellom de to behandlingsarmene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rituksimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved follikulært lymfom og KLL, og i den pediatrike populasjonen i alderen fra nyfødt til < 6 måneder ved CD20-positivt diffust storcellet B-celle lymfom. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Klinisk erfaring ved revmatoid artritt

Effekt og sikkerhet av rituksimab mht. lindring av symptomer og funn ved revmatoid artritt hos pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-inhibitorer ble vist i en pivotal randomisert, kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie (studie 1).

Studie 1 inkluderte 517 pasienter som ikke hadde respondert tilfredsstillende, eller som hadde vist intoleranse overfor ett eller flere legemidler som hemmer TNF. Inkluderbare pasienter hadde hatt aktiv revmatoid artritt, diagnostisert i hht. kriterier fra „American College of Rheumatology“ (ACR). Rituksimab ble administrert som to IV infusjoner separert av et intervall på 15 dager. Pasientene mottok 2 x 1000 mg intravenøse infusjoner med rituksimab eller placebo i kombinasjon med metotreksat. Alle pasientene fikk samtidig 60 mg oral prednison på dag 2-7 og 30 mg på dag 8-14 etter den første infusjonen. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en ACR20 respons ved uke 24. Pasientene ble fulgt videre etter uke 24 for langsiktige endepunkt, inkludert radiografisk undersøkelse ved uke 56 og ved uke 104. I løpet av denne perioden, under en åpen oppfølgings-studieprotokoll, fikk 81 % av pasientene som opprinnelig var fra placebogruppen rituksimab mellom uke 24 og 56.

Studier med rituksimab hos pasienter med tidlig artritt (pasienter som ikke tidligere hadde fått behandling med metotreksat og pasienter med en utilstrekkelig respons på metotreksat, men som enda ikke hadde blitt behandlet med TNF-alfa hemmere) har møtt deres primære endepunkt. Rituksimab er ikke indisert for disse pasientene, siden sikkerhetsdata angående langtidsbruk av rituksimab er utilstrekkelig, spesielt angående risiko for å utvikle maligniteter og PML.

Resultater mht. sykdomsaktivitet

Rituksimab i kombinasjon med metotreksat øker signifikant andelen pasienter som oppnådde minst en 20 % forbedring i ACR-skår sammenlignet med pasienter behandlet med metotreksat alene (tabell 15). I alle de gjennomførte studiene var behandlingsnyttens uavhengig av pasientens alder, kjønn, kroppsoverflateareal, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus.

Klinisk og statistisk signifikant forbedring ble også sett i alle de individuelle komponentene av ACR-responsen (antall ømme og hovne ledd, pasient og leges totale vurdering, indeksskår for funksjonsnedsettelse (HAQ), smertevurdering og C-reaktivt protein (mg/dl)).

Tabell 15 Klinisk responsutfall ved primære endepunkt i studie 1 (ITT populasjon)

	Utfall†	Placebo+MTX	Rituksimab+MTX (2 x 1000 mg)
Studie 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR Respons (God/Moderat)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Gjennomsnittlig endring i DAS	-0,34	-1,83***

† Resultat ved 24 uker

Signifikant forskjell fra placebo + MTX ved primært tidspunkt: ***p ≤ 0,0001

I alle studiene hadde pasienter behandlet med rituksimab i kombinasjon med metotreksat en signifikant større reduksjon i sykdomsaktivitetsskår (DAS28) enn pasienter behandlet med metotreksat alene (tabell 15). Tilsvarende ble en god til moderat European League Against Rheumatism (EULAR)-respons i begge studier oppnådd av signifikant flere pasienter som ble behandlet med rituksimab og metotreksat sammenlignet med pasienter som ble behandlet med metotreksat alene (tabell 15).

Radiografisk respons

Strukturell leddskade ble målt radiografisk i to studier, og uttrykt som endring i modifisert Total Sharp Score (mTSS) og dens komponenter, erosjonsskår og leddavsmalningsskår.

I studie 1, utført på pasienter med utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor én eller flere behandlinger med TNF-hemmere, ga rituksimab i kombinasjon med metotreksat signifikant mindre radiografisk progresjon ved 56 uker enn pasienter som opprinnelig fikk metotreksat alene. Av de pasientene som opprinnelig fikk metotreksat alene, fikk 81 % rituksimab enten mellom uke 16-24 eller i oppfølgingsstudien før uke 56. En større andel av pasientene som ble randomisert til rituksimab/metotreksat-behandlingen hadde heller ingen erosiv progresjon i løpet av 56 uker (tabell 16).

Tabell 16 Radiografiske utfallsmål etter 1 år (mITT populasjon)

	Placebo+MTX	Rituksimab+MTX 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet:		
Modifisert Total Sharp skår	2,30	1,01*
Erosjon skår	1,32	0,60*
Leddavsmalning skår	0,98	0,41**
Andel pasienter uten radiografiske endringer	46 %	53 %, NS
Andel pasienter uten erosjonsforandringer	52 %	60 %, NS

150 pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo+MTX i studie 1 mottok minst én syklus med RTX+MTX i løpet av ett år

* p < 0,05, ** p < 0,001. Forkortelse: NS: non significant (ikke signifikant)

Redusert progresjon av leddskade ble også observert over tid. Radiografiske analyser etter to år i studie 1 demonstrerte signifikant redusert progresjon av strukturell leddskade hos pasienter som mottok rituksimab i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med metotreksat alene og også signifikant høyere andel av pasienter uten progresjon av leddskade over en toårs periode.

Resultater mht fysisk funksjon og livskvalitet

Signifikant reduksjon i indekser for funksjonsnedsettelse (HAQ-DI) og tretthet (fatigue) (FACIT-Fatigue) –skår ble observert hos pasienter som ble behandlet med rituksimab sammenlignet med pasienter som ble behandlet med metotreksat alene. Andel av rituksimab-behandlede pasienter som viste en minimal klinisk viktig bedring (MCID) i HAQ-DI skår (definert som en individuell totalskår reduksjon på > 0,22) var også høyere enn blant pasientene som mottok metotreksat alene (tabell 17).

En signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet ble også vist med bedring både i fysisk helseskår (PHS) og i mental helseskår (MHS) målt med spørreskjemaet SF-36. I samsvar med dette oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene MCID (tabell 17).

Tabell 17 Fysisk funksjon og livskvalitet; resultat ved uke 24 i studie 1

Utfall†	Placebo + MTX	Rituksimab+MTX (2 x 1000 mg)
Gjennomsnittlig endring i HAQ-DI	N = 201 0,1	N = 298 -0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Gjennomsnittlig endring i FACIT-T	-0,5	-9,1***
Gjennomsnittlig endring i SF-36 PHS	N = 197 0,9	N = 294 5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Gjennomsnittlig endring i SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Utfall ved uke 24

Signifikant forskjell fra placebo ved primært tidspunkt: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Effekt i antistoff (RF og/eller anti-CCP) seropositive pasienter

Pasienter som er seropositive for Reumatoid Faktor (RF) og/eller anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) som ble behandlet med rituksimab i kombinasjon med metotreksat, viste en forsterket respons sammenlignet med pasienter som var negative for begge.

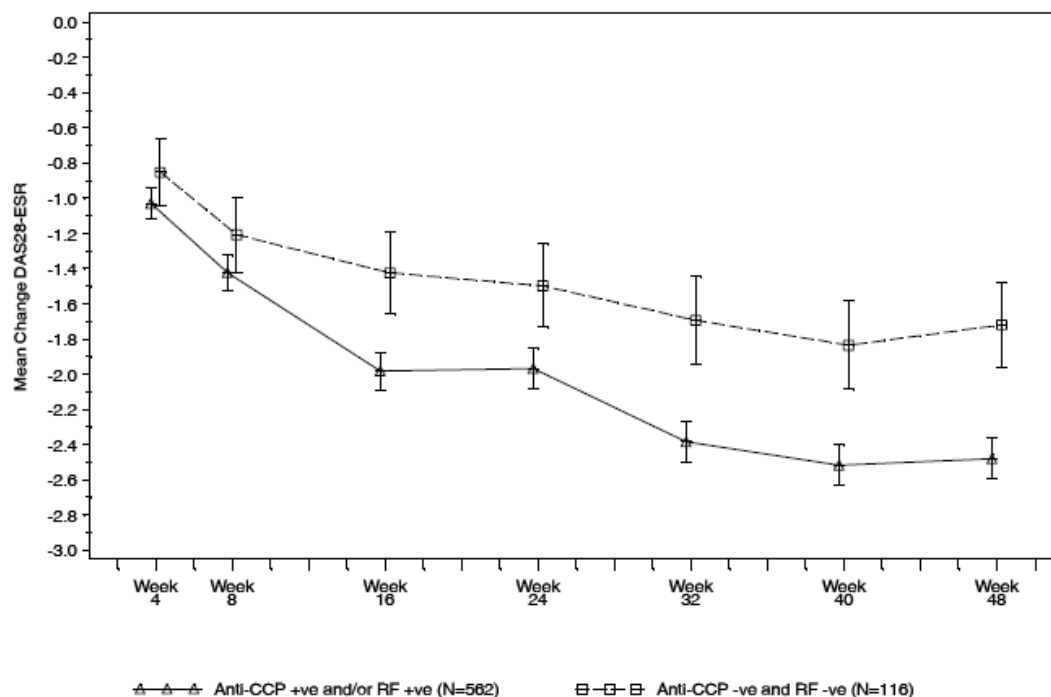
Utfall for effekten av rituksimab-behandlede pasienter ble analysert basert på autoantistoff-status framfor opprinnelig behandling. Ved uke 24, hadde pasienter som var seropositive for RF og/eller anti-CCP i utgangspunktet en signifikant økt mulighet for å oppnå ACR20 og 50 respons sammenlignet med seronegative pasienter ($p=0,0312$ og $p=0,0096$) (tabell 18). Disse funnene ble replikert ved uke 48, hvor autoantistoff seropositiv også signifikant økte muligheten for å oppnå ACR70. Ved uke 48 ble det 2-3 ganger mer sannsynlig at seropositive pasienter oppnådde ACR respons sammenlignet med seronegative pasienter. Seropositive pasienter hadde også en signifikant større fall i DAS28-ESR sammenlignet med seronegative pasienter (figur 1).

Tabell 18 Oppsummering av effekten med utgangspunkt i autoantistoff-status

	Uke 24		Uke 48	
	Seropositiv (n=514)	Seronegativ (n=106)	Seropositiv (n=506)	Seronegativ (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
Gjennomsnittlig endring i DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Signifikans nivå var definert som * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

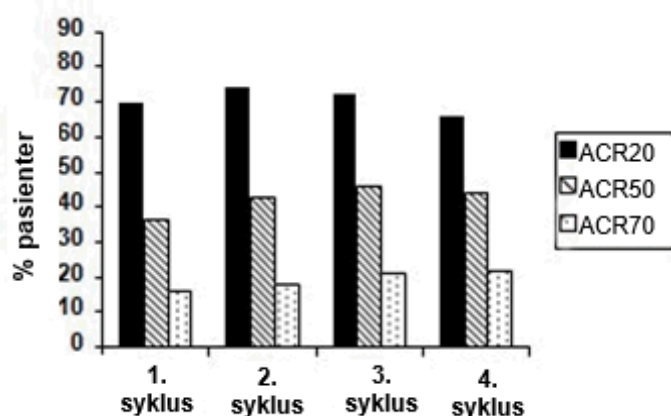
Figur 1: Endring fra utgangspunkt i DAS28-ESR ved utgangspunkt i autoantistoff-status



Langtidseffekt med flere sykluser

Behandling med rituksimab i kombinasjon med metotreksat over flere sykluser resulterte i vedvarende forbedring i kliniske symptomer for RA, som indisert ved ACR, DAS28-ESR og EULAR responser som var åpenbare hos alle pasientpopulasjoner som er studert (figur 2). Vedvarende forbedring i fysisk funksjon som indisert av HAQ-DI score og andelen av pasientene som oppnådde MCID for HAQ-DI ble observert.

Figur 2: ACR respons for 4 behandlingsregimer (24 uker etter hver syklus (innen hver pasient, innen hvert besøk)) for pasienter med en utilstrekkelig respons på TNF-hemmere (n=146)



Kliniske laboratoriefunn

Totalt 392/3095 (12,7 %) pasienter med revmatoid artritt testet positivt på ADA i kliniske studier etter behandling med rituksimab. Utvikling av ADA var hos de fleste pasientene ikke forbundet med en klinisk forverring eller med økt risiko for reaksjoner på senere infusjoner. Forekomst av ADA kan være forbundet med forverring av infusjonsreaksjoner eller allergiske reaksjoner etter den andre infusjonen av senere sykluser.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presenter resultater fra studier med rituksimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved autoimmun artritt. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Klinisk erfaring hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Induksjon av remisjon hos voksne

Totalt 197 pasienter i alderen 15 år eller eldre med alvorlig, aktiv GPA (75 %) og MPA (24 %) deltok i GPA/MPA-studie 1 og ble behandlet i en aktiv komparator, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter, non -inferiority-studie.

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten oral cyklofosfamid daglig (2 mg/kg/dag) i 3-6 måneder eller rituksimab (375 mg/m²) én gang per uke i 4 uker. Alle pasientene i cyklofosfamid-armen fikk azatioprin vedlikeholdsbehandling under oppfølging. Pasienter i begge studie-armene mottok 1000 mg puls intravenøs (i.v.) metylprednisolon (eller et annet glukokortikoid i ekvivalent dose) per dag i 1 til 3 dager, etterfulgt av oral prednison (1 mg/kg/dag, men som ikke overstiger 80 mg/dag). Nedtrapping av prednison skulle være ferdig innen 6 måneder etter starten av studiebehandlingen.

Det primære effektmål var oppnåelse av fullstendig remisjon ved 6 måneder definert som en Birmingham Vaskulitt Activity Score for Wegeners granulomatose (BVAS/WG) på 0, og ingen glukokortikoidbehandling. Forskjellen på den forhåndsdefinerte non-inferiority marginen for behandlingsforskjell var 20 %. Studien viste non-inferiority av rituksimab i forhold til cyklofosfamid for fullstendig remisjon ved 6 måneder (tabell 19).

Effekten ble observert både for pasienter med nylig diagnostisert sykdom og for pasienter med tilbakevendende sykdom (tabell 20).

Tabell 19 Prosent av voksne pasientene som oppnådde fullstendig remisjon etter 6 måneder («intent-to-treat» populasjon*)

	Rituksimab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Behandlingsforskjell (Rituksimab- cyklofosfamid)
Andel	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b KI (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– KI = konfidensintervall. – * Verst tenkelige ekstrapolering (worst case imputation) ^a Non-inferiority ble demonstrert siden den nedre grensen (- 3,2 %) var høyere enn den på forhånd fastsatte non-inferiority marginen (- 20 %). ^b 95,1 % konfidensnivå reflekterer et ytterligere 0,001 alfa for å ta høyde for en interim effektanalyse.			

Tabell 20 Fullstendig remisjon etter 6 måneder ved sykdomsstatus

	Rituksimab	Cyklofosfamid	Annen (KI 95 %)
Alle pasienter	n = 99	n = 98	
Nylig diagnostisert	n = 48	n = 48	
Residiv	n = 51	n = 50	
Fullstendig remisjon			
Alle pasientene	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Nylig diagnostisert	60,4 %	64,6 %	- 4,2 % (- 23,6, 15,3)
Residiv	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

For de pasientene der det mangler data, ekstrapoleres det med det verst tenkelige scenario (worst case imputation)

Fullstendig remisjon ved 12 og 18 måneder

I rituksimab-gruppen oppnådde 48 % av pasientene fullstendig remisjon ved 12 måneder, og 39 % av pasientene oppnådde fullstendig remisjon ved 18 måneder. Hos pasienter behandlet med syklofosfamid (etterfulgt av azatioprin for vedlikehold av fullstendig remisjon), oppnådde 39 % av pasientene fullstendig remisjon ved 12 måneder, og 33 % av pasientene oppnådde fullstendig remisjon ved 18 måneder. Fra 12 måneder til 18 måneder ble 8 tilbakefall observert i rituksimab-gruppen sammenlignet med 4 i syklofosfamid-gruppen.

Laboratorieverdier

I alt 23/99 (23 %) av de rituksimab-behandlede pasientene i studien på induksjon av remisjon testet positivt for ADA ved 18 måneder. Ingen av de 99 rituksimab-behandlede pasientene var ADA-positive ved screening. Tilstedeværelse av ADA hadde ingen trend eller tydelig negativ innvirkning på sikkerhet eller effekt i studien på induksjon av remisjon.

Vedlikeholdsbehandling hos voksne

Totalt 117 pasienter (88 med GPA, 24 med MPA og 5 med ANCA-assosiert vaskulitt begrenset til nyrene) under sykdomsremisjon ble randomisert til å få azatioprin (59 pasienter) eller rituksimab (58 pasienter) i en prospektiv, åpen, kontrollert multisenterstudie. Inkluderte pasienter var i alderen 21 til 75 år og hadde nylig diagnostisert eller residiv sykdom med fullstendig remisjon etter kombinasjonsbehandling med glukokortikoider og pulsbehandling med syklofosfamid. Majoriteten av pasientene var ANCA-positiv ved tidspunktet for diagnose eller i løpet av sykdomsforløpet, hadde histologisk bekreftet nekrotiserende vaskulitt i små kar med en klinisk fenotype av GPA eller MPA, eller ANCA-assosiert vaskulitt begrenset til nyrene, eller begge deler.

Behandling for induksjon av remisjon omfattet i.v. prednison, administrert i henhold til utprøvers skjønn, enkelte pasienter fikk først pulsbehandling med metylprednisolon og syklofosfamid, inntil remisjon ble oppnådd etter 4 til 6 måneder. Ved dette tidspunktet, og innen maksimalt 1 måned etter den siste pulsen med syklofosfamid, ble pasientene tilfeldig valgt til å få enten rituksimab (to 500 mg i.v. infusjoner med to ukers mellomrom (dag 1 og dag 15), etterfulgt av 500 mg i.v. hver 6. måned i 18 måneder eller azatioprin (administrert peroralt med en dose på 2 mg/kg/dag i 12 måneder, deretter 1,5 mg/kg/dag i 6 måneder, og til slutt 1 mg/kg/dag i 4 måneder (seponering av behandlingen etter disse 22 månedene)). Prednisonbehandlingen ble trappet ned og holdt på en lav dose (ca. 5 mg daglig) i minst 18 måneder etter randomisering. Nedtrapping av prednison og avgjørelse om å stanse prednisonbehandling etter måned 18 ble overlatt til utprøvers skjønn.

Alle pasientene ble fulgt inntil måned 28 (henholdsvis 10 eller 6 måneder etter siste infusjon med rituksimab eller dose med azatioprin. Det var nødvendig med profylakse mot pneumoni med

Pneumocystis jirovecii hos alle pasienter med CD4+-T-lymfocytall på mindre enn 250 per kubikkmillimeter.

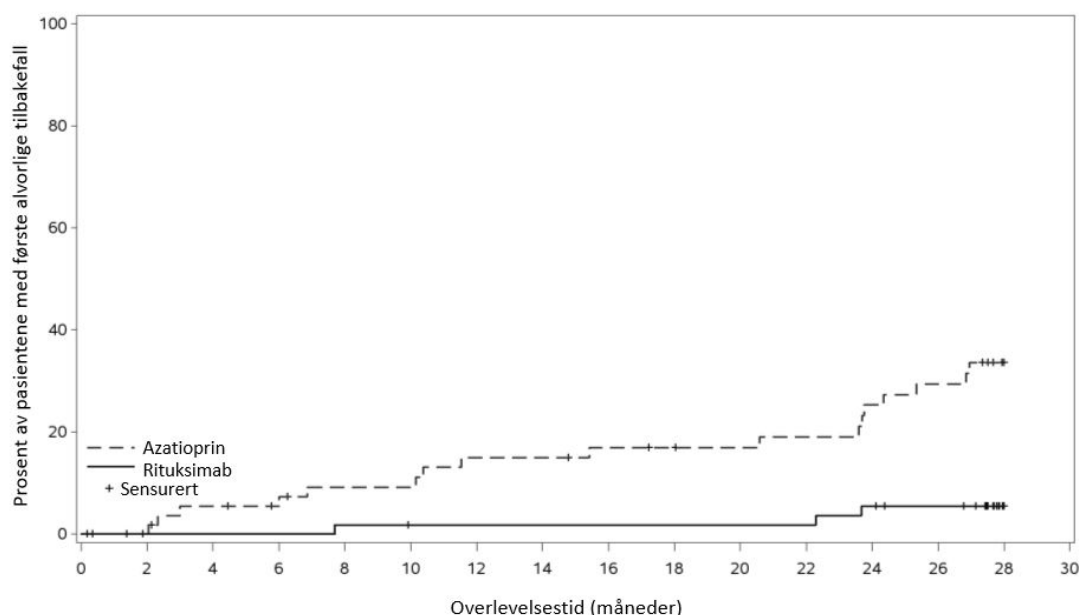
Det primære effektmålet var frekvens av alvorlig tilbakefall ved måned 28.

Resultater

Ved måned 28 forekom alvorlig tilbakefall (definert som tilbakevendte kliniske tegn og/eller laboratoriefunn på vaskulittaktivitet ([BVAS] > 0) som kunne føre til organsvikt eller -skade eller kunne være livstruende) hos 3 pasienter (5 %) i rituksimab-gruppen og 17 pasienter (29 %) i azatioprin-gruppen (p = 0,0007). Mindre tilbakefall (ikke livstruende og som ikke involverte alvorlig organskade) forekom hos syv pasienter i rituksimab-gruppen (12 %) og åtte pasienter i azatioprin-gruppen (14 %).

Frekvenskurvene for kumulativ insidens viste at det tok lengre tid til første alvorlige tilbakefall hos pasienter med rituksimab med start fra måned 2 og opprettholdt til måned 28 (figur 3).

Figur 3: Kumulativ insidens over tid for første alvorlige tilbakefall



Antall personer med alvorlig tilbakefall																
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rituksimab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Antall pasienter med risiko																
Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Merk: Pasientene ble sensurert ved måned 28 dersom de ikke opplevde hendelser

Laboratorieverdier

Totalt 6/34 (18 %) av pasientene behandlet med rituksimab i den kliniske studien med vedlikeholdsbehandling utviklet ADA. Tilstedeværelse av ADA hadde ingen trend eller tydelig negativ innvirkning på sikkerhet eller effekt i den kliniske studien med vedlikeholdsbehandling.

Pediatrik populasjon

Granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Studie WA25615 (PePRS) var en multisenter, ublindert studie med én behandlingsarm, uten kontrollgruppe, med 25 pediatriske pasienter (i alderen ≥ 2 til < 18 år) med alvorlig, aktiv GPA eller MPA. Median alder til pasientene i studien var 14 år (variasjon: 6-17 år), og de fleste pasientene (20/25 [80 %]) var jenter. Totalt 19 pasienter (76 %) hadde GPA og 6 pasienter (24 %) hadde MPA

ved oppstart. 18 pasienter (72 %) hadde nylig diagnostisert sykdom ved inklusjon i studien (13 pasienter med GPA og 5 pasienter med MPA). 7 pasienter hadde tilbakevendende sykdom (6 pasienter med GPA og 1 pasient med MPA).

Studieoppsettet bestod av en initiell 6-måneders remisjon-induksjonsfase med en oppfølging på minimum 18 måneder og opptil maksimalt 54 måneder (4,5 år) totalt. Pasientene skulle få minimum 3 doser med i.v. metylprednisolon (30 mg/kg/dag, men ikke over 1 g/dag) før den første i.v. rituksimab-infusjonen. Hvis klinisk indisert, kunne ytterligere daglige doser (opptil tre) med i.v. metylprednisolon gis. Doseringsregimet ved remisjon-induksjon bestod av i.v.-infusjoner med rituksimab én gang ukentlig i 4 uker med en dosering på 375 mg/m² kroppsoverflate, på studiedag 1, 8, 15 og 22, i kombinasjon med oral prednisolon eller prednison med en dosering på 1 mg/kg/dag (maks. 60 mg/dag), trappet ned til minimum 0,2 mg/kg/dag (men maksimalt 10 mg/dag) ved måned 6. Etter remisjon-induksjonsfasen kunne pasientene, etter utprøvers skjønn, få etterfølgende rituksimab-infusjoner ved eller etter måned 6 for å opprettholde PVAS-remisjon og kontrollere sykdomsaktiviteten (inkludert progressiv sykdom eller oppbluss), eller for å oppnå første remisjon.

Alle de 25 pasientene fullførte alle de 4 ukentlige i.v. infusjonene i den 6-måneders remisjon-induksjonsfasen. Totalt 24 av 25 pasienter fullførte minst 18 måneders oppfølging.

Hensikten med denne studien var å evaluere sikkerhet, farmakokinetiske parametre og effekt av rituksimab hos pediatriske GPA- og MPA-pasienter (i alderen ≥ 2 til < 18 år). Effektmålene i studien var eksplorative og prinsipielt vurdert ved bruk av Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) (tabell 21).

Kumulativ glukokortikoid-dose (i.v. og oral) ved måned 6

24 av 25 pasienter (96 %) i studien WA25615 oppnådde nedtrapping av orale glukokortikoider til 0,2 mg/kg/dag (eller mindre enn eller lik 10 mg/dag hvis dette var lavere) ved eller innen måned 6 under nedtrapping av orale steroider som definert i protokollen.

En nedgang i median total oral glukokortikoidbruk ble observert fra uke 1 (median dose = 45 mg prednisonekvivalenter [interkvartil avstand (IQR): 35–60]) til måned 6 (median = 7,5 mg [IQR: 4–10]), som var opprettholdt ved måned 12 (median = 5 mg [IQR: 2–10]) og måned 18 (median = 5 mg [IQR: 1–5]).

Oppfølgende behandling

I løpet av hele studieperioden fikk pasientene mellom 4 og 28 infusjoner med rituksimab (i opptil 4,5 år [53,8 måneder]). Pasientene fikk inntil 375 mg/m² rituksimab 4 ganger omtrent hver 6. måned etter utprøvers skjønn. Totalt 17 av 25 pasienter (68 %) fikk ytterligere rituksimab-behandling ved eller etter måned 6 inntil studieslutt (når den siste pasienten fullførte oppfølgingsperioden). 14 av disse 17 pasientene fikk ytterligere rituksimab-behandling mellom måned 6 og måned 18.

Tabell 21: Studie WA25615 (PePRS) – PVAS-remisjon ved måned 1, 2, 4, 6, 12 og 18

Studiebesøk	Antall respondere i PVAS-remisjon* (responstrate [%]) n=25	95 % KI ^a
Måned 1	0	0,0 %, 13,7 %
Måned 2	1 (4,0 %)	0,1 %, 20,4 %
Måned 4	5 (20,0 %)	6,8 %, 40,7 %
Måned 6	13 (52,0 %)	31,3 %, 72,2 %
Måned 12	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
Måned 18	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %

* PVAS på 0 og oppnådd nedtrapping av glukokortikoider til 0,2 mg/kg/dag (eller 10 mg/dag hvis dette er lavere) ved vurderingstidspunkt
^a effektresultatene er eksplorative, og ingen formell statistisk testing ble utført for disse endepunktene
Rituksimab -behandlingen (375 mg/m² x 4 infusjoner) inntil måned 6 var identisk for alle pasientene. Videre behandling i oppfølgingstida etter måned 6 var etter utprøvers skjønn.

Laboratorieverdier

Totalt 4/25 (16 %) av pasientene utviklet ADA i løpet av hele studieperioden. Begrensede data viser ingen observert trend på bivirkninger hos ADA-positive pasienter.

Tilstedeværelse av ADA viste ingen trend eller tydelig negativ innvirkning på sikkerhet eller effekt i de pediatriiske kliniske GPA- og MPA-studiene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rituksimab i pediatriisk populasjon < 2 års alder med alvorlig, aktiv GPA eller MPA. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk.

Klinisk erfaring ved pemfigus vulgaris

PV-studie 1 (studie ML22196)

Effekt og sikkerhet av rituksimab i kombinasjon med kortvarig behandling med glukokortikoid (prednison) i lave doser ble evaluert hos nydiagnostiserte pasienter med moderat til alvorlig pemfigus (74 pemfigus vulgaris [PV] og 16 pemfigus foliaceus [PF]) i en randomisert, åpen, kontrollert multisenterstudie. Pasientene i denne studien var mellom 19 og 79 år og hadde ikke tidligere fått behandling for pemfigus. I PV-populasjonen hadde 5 pasienter (13 %) i rituksimab-gruppen og 3 pasienter (8 %) i gruppen med standarddose prednison moderat sykdom og 33 pasienter (87 %) i rituksimab-gruppen og 33 pasienter (92 %) i gruppen med standarddose prednison hadde alvorlig sykdom, i henhold til alvorlighetsgrad av sykdom definert av Harmans kriterier.

Pasientene ble stratifisert for sykdommens alvorlighetsgrad ved baseline (moderat eller alvorlig) og randomisert 1:1 til å få enten rituksimab og prednison i lave doser eller standarddose prednison. Pasientene som ble randomisert til rituksimab-gruppen fikk ved oppstart en intravenøs infusjon med 1000 mg rituksimab på studiedag 1 i kombinasjon med 0,5 mg/kg/dag peroral prednison som ble trappet ned over 3 måneder, dersom de hadde moderat sykdom, eller 1 mg/kg/dag peroral prednison som ble trappet ned over 6 måneder, dersom de hadde alvorlig sykdom. På studiedag 15 ble det gitt en ytterligere intravenøs infusjon på 1000 mg. Vedlikeholdsinfusjoner av rituksimab 500 mg ble administrert ved måned 12 og 18. Pasientene som ble randomisert til gruppen med standarddose prednison fikk initielt 1 mg/kg/dag peroral prednison som ble trappet ned over 18 måneder dersom de hadde alvorlig sykdom. Pasienter i rituksimab-gruppen som fikk tilbakefall kunne få ytterligere en infusjon med rituksimab 1000 mg i kombinasjon med gjeninnført eller økt prednisondose. Vedlikeholds- og tilbakefallsinfusjoner ble administrert tidligst 16 uker etter forrige infusjon.

Det primære målet med studien var fullstendig remisjon (fullstendig epitelialisering og fravær av nye og/eller etablerte lesjoner) ved måned 24 uten bruk av prednisonbehandling i to måneder eller mer (CRoff i ≥ 2 måneder).

Resultater fra PV-studie 1

Studien viste statistisk signifikante resultater av rituksimab og prednison i lave doser over standarddose prednison med hensyn i CRoff ≥ 2 måneder ved måned 24 hos PV-pasienter (se tabell 22).

Tabell 22 Prosent av PV-pasientene som oppnådde fullstendig remisjon uten kortikosteroidbehandling i to måneder eller mer ved måned 24 (intent-to-treat populasjon-PV)

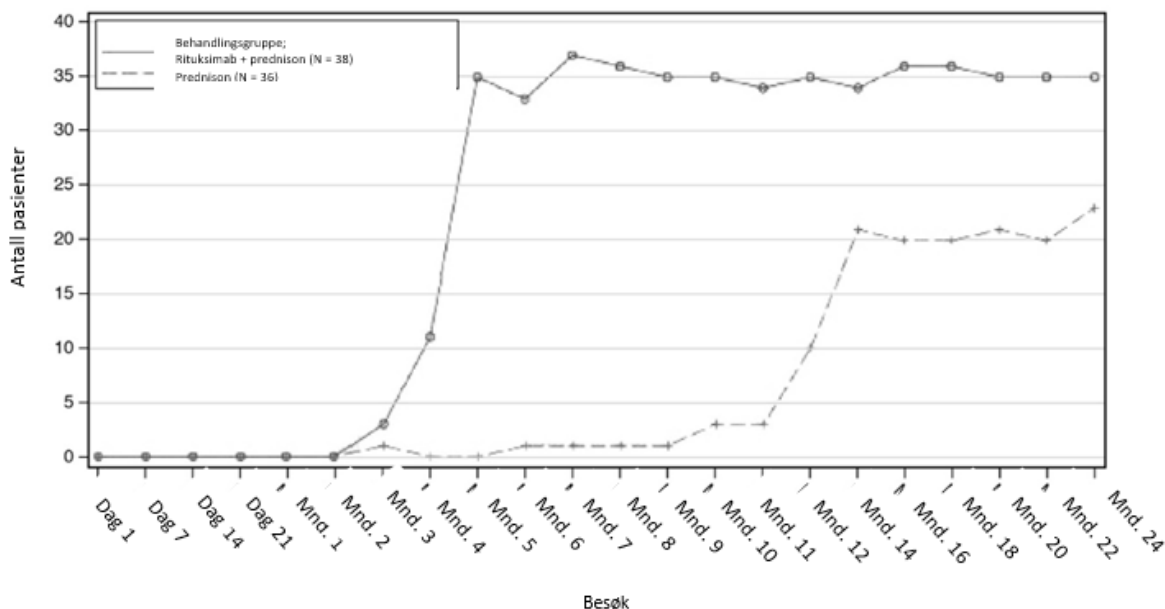
	Rituksimab + prednison N=38	Prednison N=36	p-verdi ^a	95 % KI ^b
Antall respondere (responstrate [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)

^ap-verdi er fra Fishers eksakte test med mid-p-korreksjon

^b 95 % konfidensintervall er korrigert Newcombe-intervall

Antall pasienter som fikk rituksimab og prednison i lave doser som var uten eller med minimal prednisonbehandling (prednisondose på 10 mg eller mindre per dag) sammenlignet med pasienter som fikk standarddose av prednison over 24-måneders behandlingsperiode, viser en steroidbesparende effekt av rituksimab (figur 4).

Figur 4: Antall pasienter uten eller med minimal kortikosteroidbehandling (≤ 10 mg/dag) over tid



Post-hoc retrospektiv laboratorieevaluering

Totalt 19/34 (56 %) av PV-pasientene, behandlet med rituksimab, testet positivt for ADA-antistoffer i 18 måneder. Den kliniske relevansen av ADA-dannelse hos rituksimab-behandlede PV-pasienter er uklart.

PV-studie 2 (studie WA29330)

Effekten og sikkerheten til rituksimab sammenlignet med mykofenolatmofetil ble undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig PV i en randomisert, dobbeltblindet, «double-dummy», aktiv komparator, multisenterstudie. Pasientene gikk på 60-120 mg/dag oral prednison eller tilsvarende (1,0-1,5 mg/kg/dag) når de ble inkludert i studien. Dosen ble trappet ned så den var 60 eller 80 mg/dag innen dag 1. Pasientene hadde fått en bekreftet PV-diagnose i løpet av de foregående 24 månedene med evidens for moderat til alvorlig sykdom (definert som en total «Pemphigus Disease Area Index», PDAI, aktivitetsscore på ≥ 15).

135 pasienter ble randomisert til å få behandling med 1000 mg rituksimab adminstrert på dag 1, dag 15, uke 24 og uke 26, eller til å få 2 g daglig med oral mykofenolatmofetil i 52 uker, i kombinasjon med 60 mg eller 80 mg oral prednison daglig med nedtrapping til 0 mg prednison daglig som mål ved uke 24.

Det primære effektmålet for denne studien var å evaluere hvilken effekt rituksimab hadde på oppnåelse av vedvarende full remisjon sammenlignet med mykofenolatmofetil ved uke 52. Vedvarende full remisjon ble definert som oppnådd helbredelse av lesjoner og ingen nye, aktive lesjoner (f.eks. PDAI aktivitetsscore på 0) mens dosen av prednison eller tilsvarende var 0 mg/dag, og at denne responsen varte i minst 16 sammenhengende uker i løpet av den 52-uker lange behandlingsperioden.

Resultater fra PV-studie 2

I forhold til mykofenolatmofetil i kombinasjon med en nedtrappende kur med orale kortikosteroider, viste rituksimab i denne studien en overlegen effekt på oppnåelse av full remisjon uten bruk av kortikosteroider i ≥ 16 uker hos PV-pasienter ved uke 52 (tabell 23). De fleste pasientene i den modifiserte ITT-populasjonen var nylig diagnostisert (74 %). 26 % av pasientene hadde etablert sykdom (varighet av sykdommen ≥ 6 måneder og tidligere mottatt behandling for PV).

Tabell 23 Prosentandel av PV-pasienter som oppnådde vedvarende full remisjon uten kortikosteroidterapi i ≥ 16 uker ved uke 52 (modifisert “intent-to-treat” populasjon)

	Rituksimab (N=62)	MMF (N=63)	Forskjell (95 % KI)	p-verdi
Antall respondere (responsrate [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	<0,0001
Nylig diagnos- tiserte pasienter	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Pasienter med etablert sykdom	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		

MMF = mykofenolatmofetil. KI = konfidensintervall.
Nylig diagnostiserte pasienter = varighet av sykdommen < 6 måneder og ingen tidligere behandling for PV.
Pasienter med etablert sykdom = varighet av sykdommen ≥ 6 måneder og tidligere mottatt behandling for PV.
Cochran-Mantel-Haenszel-test er brukt for p-verdien.

Analysen av alle de sekundære parameterne (inkludert kumulativ oral kortikosteroiddose, totalt antall oppbluss av sykdom, og endring i helse relatert livskvalitet målt med «Dermatology Life Quality Index») bekreftet de statistisk signifikante rituksimab-resultatene sammenlignet med mykofenolatmofetil. De sekundære endepunktene ble kontrollert for multiplisitet.

Eksposering av glukokortikoider

Den kumulative orale dosen med kortikosteroider var signifikant lavere hos pasienter behandlet med rituksimab. Median (min., maks.) kumulativ prednisondose ved uke 52 var 2775 mg (450 mg, 22180 mg) i rituksimab-gruppen sammenlignet med 4005 mg (900 mg, 19920 mg) i mykofenolatmofetil-gruppen ($p=0,0005$).

Oppblussing av sykdom

Totalt antall oppbluss av sykdom var signifikant lavere hos pasienter behandlet med rituksimab sammenlignet med mykofenolatmofetil (6 mot 44, $p < 0,0001$), og det var færre pasienter som hadde minst en oppblussing av sykdommen (8,1 % mot 41,3 %).

Laboratorieundersøkelser

Innen uke 52 testet totalt 20/63 (31,7 %) av de rituksimab-behandlede PV-pasientene positivt for ADA (19 induisert av behandlingen og 1 forhøyet av behandlingen). Tilstedeværelse av ADA viste ingen tydelig negativ innvirkning på sikkerheten eller effekten i PV-studie 2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Non-Hodgkins lymfom hos voksne

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 298 NHL pasienter som fikk en enkelt eller flere infusjoner med rituksimab som monoterapi eller i kombinasjon med CHOP (hvor rituksimab-dosen varierte fra 100 til 500 mg/m²), var de typiske populasjonsestimatene for uspesifikk "clearance" (CL₁), spesifikk "clearance" (CL₂) sannsynligvis påvirket av B-celler eller tumorbyrde, og sentralt distribusjonsvolum henholdsvis 0,14 l/dag, 0,59 l/dag og 2,7 l/dag. Estimert median terminal halveringstid for rituksimab var 22 dager (variasjon 6,1 til 52 dager). Antall CD19-positive celler ved "baseline" og størrelsen på målbare tumorlesjoner bidro til noe av variasjonen i CL₂ for rituksimab i dataene fra 161 pasienter gitt 375 mg/m² som intravenøs infusjon i 4 ukentlige doser. Pasienter med høyere antall CD19-positive celler eller større tumorlesjoner hadde en høyere CL₂. En stor komponent av interindividuell variasjon var likevel til stede for CL₂ etter korreksjon for antall CD19 positive celler og størrelse på tumorlesjon. V₁ varierte med kroppsflateareal (BSA) (1,53 til 2,32 m²) og CHOP terapi. Denne variasjonen i V₁ (27,1 % og 19,0 %) påvirket av henholdsvis variasjon i BSA (1,53 til 2,32 m²) og samtidig CHOP terapi, var relativt liten. Alder, kjønn, rase og "WHO performance status" hadde ingen effekt på farmakokinetikken for rituksimab. Denne analysen antyder at dosejustering av rituksimab i henhold til noen av de testede ko-variantene ikke forventes å resultere i en meningsfull reduksjon i dets farmakokinetiske variasjon.

Rituksimab ble administrert som en intravenøs infusjon med dosering 375 mg/m² gitt 4 ganger med ukentlige intervaller til 203 NHL pasienter tidligere ubehandlet med rituksimab. Dette resulterte i gjennomsnittlig C_{max} etter fjerde infusjon på 486 mikrog/ml (variasjon, 77,5 til 996,6 mikrog/ml). Rituksimab var detekterbart i serum hos pasienter 3-6 måneder etter siste behandling.

Ved administrering av rituksimab 375 mg/m² som en intravenøs infusjon gitt 8 ganger med ukentlige intervaller til 37 pasienter med NHL, ble gjennomsnittlig C_{max} økt med hver påfølgende infusjon, med spennvidde fra gjennomsnittlig 243 mikrog/ml (variasjon, 16-582 mikrog/ml) etter den første infusjonen til 550 mikrog/ml (variasjon, 171-1177 mikrog/ml) etter den åttende infusjonen.

Den farmakokinetiske profilen for rituksimab administrert som 6 infusjoner av 375 mg/m² i kombinasjon med 6 sykluser CHOP terapi var lik med den sett for rituksimab alene.

Pediatrik DLBCL/BL/BAL/BLL

I den kliniske studien med pediatrik DLBCL/BL/BAL/BLL, ble farmakokinetikken undersøkt hos en undergruppe på 35 pasienter i alderen 3 år og eldre. Farmakokinetikken var sammenlignbar for de to aldersgruppene ≥ 3 til < 12 år og ≥ 12 til < 18 år. Etter to rituksimab i.v. infusjoner på 375 mg/m^2 i hver av de to induksjonssyklusene (syklus 1 og 2) etterfulgt av én rituksimab i.v. infusjon på 375 mg/m^2 i hver konsolideringssyklus (syklus 3 og 4), var den maksimale konsentrasjonen høyest etter den fjerde infusjonen (syklus 2). Det geometriske gjennomsnittet var 347 mikrogram/ml. Etter dette var det geometriske gjennomsnittet av maksimal konsentrasjon lavere (syklus 4: 247 mikrogram/ml). Med dette doseringsregimet ble minimumskonsentrasjoner opprettholdt med geometriske gjennomsnitt: 41,8 mikrog/ml (pre-dose syklus 2; etter 1 syklus), 67,7 mikrog/ml (pre-dose syklus 3, etter 2 sykluser) og 58,5 mikrog/ml (pre-dose syklus 4, etter 3 sykluser). Median halveringstid hos pediatrike pasienter fra 3 års alder var 26 dager.

Rituksimabs farmakokinetiske karakteristika hos pediatrike pasienter med DLBCL/BL/BAL/BLL var tilsvarende som det som er observert hos voksne NHL-pasienter.

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige for aldersgruppen ≥ 6 måneder til < 3 år. Farmakokinetiske populasjonsmodeller anslår imidlertid at den systemiske eksponeringen (AUC , C_{\min}) i denne aldersgruppen er sammenlignbar med aldersgruppen ≥ 3 år (tabell 24). Mindre tumorstørrelse ved utgangspunktet er forbundet med høyere eksponering på grunn av lavere tidsavhengig clearance. Systemiske eksponeringer som er påvirket av forskjellige tumorstørrelser forblir likevel innenfor et terapeutisk eksponeringsområde med en akseptabel sikkerhetsprofil.

Tabell 24 Anslåtte farmakokinetiske parametere når doseringsregimet for rituksimab ved pediatrik DLBCL/BL/BAL/BLL følges

Aldersgruppe	≥ 6 måneder til < 3 år	≥ 3 år til < 12 år	≥ 12 til < 18 år
C_{\min} (mikrog/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC_{1-4} sykluser (mikrog*dag/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Resultatene presenteres som median (min – maks); C_{\min} er før dose i syklus 4.

Kronisk lymfatisk leukemi

Rituksimab ble administrert som en intravenøs infusjon dosert ved første syklus med 375 mg/m^2 og deretter økt til 500 mg/m^2 hver syklus, totalt 5 doser i kombinasjon med fludarabin og cyklofosamid hos KLL-pasienter. Gjennomsnittlig C_{\max} ($n=15$) var 408 mikrog/ml (intervall, 97 – 764 mikrog/ml) etter den femte 500 mg/m^2 infusjonen og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 32 dager (intervall, 14–62 dager).

Revmatoid artritt

Etter to intravenøse infusjoner med rituksimab i en dose på 1000 mg, med to ukers mellomrom, var den gjennomsnittlige terminale halveringstiden 20,8 dager (intervall; 8,58 til 35,9 dager), gjennomsnittlig systemisk clearance $0,23 \text{ l/dag}$ (intervall; 0,091 til $0,67 \text{ l/dag}$) og gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved “steady state” $4,6 \text{ l}$ (intervall, 1,7 til $7,51 \text{ l}$). Populasjonsfarmakokinetisk analyse av de samme dataene ga tilsvarende gjennomsnittsverdier for systemisk clearance og halveringstid, hhv. $0,26 \text{ l/dag}$ og 20,4 dager. Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at BSA og kjønn var de mest signifikante kovariatene for å forklare interindividuell variasjon i farmakokinetiske parametre. Etter justering for BSA, hadde menn større distribusjonsvolum og raskere clearance enn kvinner. De kjønnsavhengige farmakokinetiske forskjellene anses ikke som klinisk relevante og dosejustering er ikke nødvendig. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Farmakokinetikken til rituksimab ble bestemt etter to intravenøse doser med 500 mg og 1000 mg på dag 1 og 15 i fire studier. I alle disse studiene var farmakokinetikken til rituksimab proporsjonal gjennom det begrensede doseintervallet som ble undersøkt. Gjennomsnittlig C_{max} for serum rituksimab etter første infusjon varierte fra 157 til 171 mikrog/ml for 2 x 500 mg doser og fra 298 til 341 mikrog/ml for 2 x 1000 mg doser. Etter andre infusjon varierte gjennomsnittlig C_{max} fra 183 til 198 mikrog/ml for the 2 x 500 mg dosen og fra 355 til 404 mikrog/ml for 2 x 1000 mg dosen. Gjennomsnittlig terminal halveringstid varierte fra 15 til 16,5 dager for gruppen med 2 x 500 mg doser og 17 til 21 dager for gruppen med 2 x 1000 mg doser. Gjennomsnittlig C_{max} var 16 til 19 % høyere etter andre infusjon sammenlignet med den første infusjonen for begge doseringer.

Farmakokinetikken til rituksimab ble undersøkt etter to intravenøse doser med 500 mg og 1000 mg ved gjentatt behandling i andre syklus. Gjennomsnittlig C_{max} for serum rituksimab etter første infusjon var 170 til 175 mikrog/ml for 2 x 500 mg dosen og 317 til 370 mikrog/ml for 2 x 1000 mg dosen. C_{max} etter andre infusjon var 207 mikrog/ml for 2 x 500 mg dosen og varierte fra 377 til 386 mikrog/ml for 2 x 1000 mg dosen. Gjennomsnittlig terminal halveringstid etter andre infusjon, i den andre syklusen, var 19 dager for 2 x 500 mg dosen og varierte fra 21 til 22 dager for 2 x 1000 mg dosen. PK parametere for rituksimab var sammenlignbare i de to behandlingssyklusene.

Etter det samme doseringsregimet (2 x 1000 mg i.v., gitt med 2 ukers mellomrom) var de farmakokinetiske parametrene tilsvarende hos populasjonen som ikke hadde respondert tilfredsstillende på anti-TNF legemidler, med en gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon på 369 mikrog/ml og en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 19,2 dager.

Granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Voksen populasjon

Basert på farmakokinetisk analyse av data fra 97 pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som fikk 375 mg/m² rituksimab en gang i uken i fire doser, var estimert median terminal halveringstid 23 dager (intervall 9 til 49 dager). Gjennomsnittlig clearance og distribusjonsvolum for rituksimab var henholdsvis 0,313 l/dag (intervall, 0,116 til 0,726 l/dag) og 4,50 l (2,25 til 7,39 l). Maksimumskonsentrasjonen de første 180 dagene (C_{max}), minimumskonsentrasjonen ved dag 180 (C_{180}) og kumulativt areal under kurven for 180 dager (AUC₁₈₀) var henholdsvis (median [variasjon]) 372,6 (252,3-533,5) mikrog/ml, 2,1 (0-29,3) mikrog/ml og 10302 (3653-21874) mikrog/ml*dager. De farmakokinetiske parametrene for rituksimab hos voksne GPA- og MPA-pasienter fremstår som tilsvarende det som er observert hos pasienter med revmatoid artritt.

Pediatrik populasjon

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen med 25 barn (i alderen 6-17 år) med GPA og MPA som fikk 375 mg/m² rituksimab én gang ukentlig i 4 uker, var estimert median halveringstid 22 dager (variasjon fra 11 til 42 dager). Gjennomsnittlig clearance og distribusjonsvolum for rituksimab var henholdsvis 0,221 liter/dag (variasjon fra 0,0996 til 0,381 liter/dag) og 2,27 liter (variasjon fra 1,43 til 3,17 liter). Maksimumskonsentrasjonen de første 180 dagene (C_{max}), minimumskonsentrasjon ved dag 180 (C_{180}) og kumulativt areal under kurven for 180 dager (AUC₁₈₀) var henholdsvis (median [variasjon]) 382,8 (270,6-513,6) mikrog/ml, 0,9 (0-17,7) mikrog/ml og 9787 (4838-20446) mikrog/ml*dager. De farmakokinetiske parametrene for rituksimab hos pediatrike pasienter med GPA eller MPA var tilsvarende som hos voksne med GPA eller MPA, tatt i betraktning effekten kroppsoverflate har på clearance og distribusjonsvolum.

Pemfigus vulgaris

De farmakokinetiske parametrene hos voksne PV-pasienter som fikk rituksimab 1000 mg på dag 1, dag 15, dag 168 og dag 182 er oppsummert i tabell 25.

Tabell 25 Populasjonsfarmakokinetikk hos voksne PV-pasienter fra PV-studie 2

Parameter	Infusjonssyklus	
	1. syklus med 1000 mg Dag 1 og dag 15 N=67	2. syklus med 1000 mg Dag 168 og dag 182 N=67
Halveringstid (dager) Median (Variasjon)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Clearance (liter/dag) Gjennomsnitt (Variasjon)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Sentralt distribusjonsvolum (liter) Gjennomsnitt (Variasjon)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Etter de to første rituksimab-administreringene (på dag 1 og dag 15, som tilsvarer syklus 1), var de farmakokinetiske parametrene til rituksimab hos PV-pasienter tilsvarende som hos pasienter med GPA/MPA og RA. Etter de to siste administreringene (på dag 168 og dag 182, som tilsvarer syklus 2), var clearance til rituksimab redusert mens det sentrale distribusjonsvolumet forble uendret.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rituksimab er vist å ha høy spesifisitet til CD20 antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier hos cynomolgus aper har ikke vist andre effekter enn den forventede farmakologiske uttømming av B-celler i perifert blod og lymfevev.

Utviklingstoksisitetsstudier er gjennomført i cynomolgus aper i doser på opptil 100 mg/kg (behandling på gestasjonsdag 20-50) og har ikke vist tegn til toksisitet for fosteret på grunn av rituksimab. Det ble imidlertid observert doseavhengig farmakologisk uttømming av B-celler i lymfoide organer hos fostrene, som vedvarte postnalt og var forbundet med en reduksjon i IgG-nivå hos de berørte nyfødte dyrene. Antall B-celler hos disse dyrene ble normalisert innen 6 måneder etter fødsel og svekket ikke reaksjonen på immunisering.

Standardtester for å undersøke mutagenisiteten er ikke utført, ettersom slike tester ikke er relevante for dette molekylet. Det er ikke gjennomført langtidsstudier på dyr for å fastslå karsinogenitet av rituksimab.

Det har ikke blitt utført spesifikke studier for å bestemme effekten av rituksimab på fertilitet. I generelle toksisitetstudier i cynomolgusaper ble det ikke observert noen skadelige effekter på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Ruxience og polyvinylklorid- eller polyetylen-infusjonsposer eller infusjonssett.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

24 måneder

Fortynnet legemiddel

- Etter aseptisk fortynning med natriumkloridoppløsning
Ferdig tilberedt infusjonsløsning med Ruxience i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er fysikalsk og kjemisk stabil i 35 dager ved 2 °C – 8 °C og i ytterligere 24 timer ved ≤ 30 °C.
- Etter aseptisk fortynning med D-glukoseoppløsning
Ferdig tilberedt infusjonsløsning med Ruxience i D-glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning er fysikalsk og kjemisk stabil i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og i ytterligere 24 timer ved ≤ 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens eget ansvar. Oppbevaringstiden bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ruxience 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klare 10 ml hetteglass (type I) med propp av klorbutylgummi, som inneholder 100 mg rituksimab i 10 ml.

Pakning på 1 hetteglass.

Ruxience 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klare 50 ml hetteglass (type I) med propp av klorbutylgummi, som inneholder 500 mg rituksimab i 50 ml.

Pakning på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ruxience leveres i sterile, pyrogenfrie hetteglass uten konserveringsmiddel til engangsbruk.

Bruk steril kanyle og sprøyte for å tilberede Ruxience. Trekk opp den forskrevne mengde Ruxience aseptisk og fortynn til en beregnet konsentrasjon på 1 mg/ml til 4 mg/ml rituksimab i en infusjonspose som inneholder steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller D-glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse. De nødvendige forholdsregler må tas for å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen. Ettersom legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller

bakteriostatisk midler, skal antiseptisk tilberedelsesteknikk benyttes. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ruxience 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/20/1431/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringstiltak**

Ikke-onkologiske indikasjoner:

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å forskrive Ruxience, er utstyrt med følgende:

Produktinformasjon

Informasjon til forskrivende lege

Pasientinformasjon

Pasientkortet

Informasjon til legen om Ruxience bør inneholde følgende hovedelementer:

- Behovet for tett oppfølging under administrasjon i omgivelser der det er fullt gjenopplivningsutstyr tilgjengelig
- Viktigheten av å sjekke pasientene, før Ruxience-behandling, for infeksjoner, for immunsuppresjon, for tidligere/nåværende medisiner som påvirker immunsystemet og for nyliggjennomgått eller planlagt vaksinerings
- Behovet for å overvåke pasienter for infeksjoner, særlig PML, under og etter Ruxience-behandling
- Detaljert informasjon om risikoen for PML, behovet for tidlig diagnostisering av PML og hensiktsmessige tiltak for å diagnostisere PML
- Behovet for å gi råd til pasientene om risikoen for infeksjoner og PML, inkludert symptomene som pasientene skal være klar over og behovet for å kontakte lege umiddelbart dersom de opplever noen symptomer.
- Behovet for å gi pasienten pasientkortet ved hver infusjon

Pasientinformasjonen for Ruxience bør inneholde følgende hovedelementer:

- Detaljert informasjon om risikoen for infeksjoner og PML
- Informasjon om tegn og symptomer på infeksjoner, spesielt PML, og behovet for å kontakte lege umiddelbart dersom de opplever noen symptomer
- Viktigheten av å dele denne informasjonen med sin partner eller omsorgsperson
- Informasjon om pasientkortet

Pasientkortet for Ruxience for ikke-onkologiske indikasjoner bør inneholde følgende hovedelementer:

- Behovet for å bære kortet til enhver tid, og for å vise kortet til alt behandlende helsepersonell
- Advarsel om risikoen for infeksjoner og PML, inkludert symptomer
- Behovet for at pasienter kontakter helsepersonell hvis symptomer oppstår

Onkologiske indikasjoner:

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å forskrive Ruxience, er utstyrt med følgende:

Produktinformasjon

Informasjon til forskrivende lege

Informasjon til legen om Ruxience bør inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjon om at legemidlet kun skal administreres intravenøst for å unngå komplikasjoner med administrasjonsvei.

Informasjonen til legen, pasientinformasjonen og pasientkortet skal godkjennes av nasjonale myndigheter før distribusjon.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ruxience 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 10 mg/ml rituksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
100 mg / 10 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1431/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ruxience 100 mg sterilt konsentrat

rituksimab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg / 10 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ruxience 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 10 mg/ml rituksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
500 mg / 50 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1431/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ruxience 500 mg sterilt konsentrat

rituksimab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg / 50 ml

6. ANNET

TEKST I PASIENTKORTET FOR IKKE-ONKOLOGISKE INDIKASJONER

<p style="text-align: center;"><u>Ruxience pasientkort for ikke-onkologiske indikasjoner</u></p> <p style="text-align: center;">Hvorfor har jeg fått dette kortet?</p> <p>Dette legemidlet kan øke risikoen for å få infeksjoner. Pasientkortet inneholder informasjon om:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hva du må kjenne til før du bruker Ruxience• Hva kjennetegnene på en infeksjon er• Hva du må gjøre dersom du tror at du har fått en infeksjon. <p>Det inneholder også navnet ditt og din leges navn og telefonnummer på baksiden.</p> <p>Hva skal jeg gjøre med dette kortet?</p> <ul style="list-style-type: none">• Ha alltid med deg dette kortet – oppbevar det f.eks i lommeboken eller vesken din.• Vis dette kortet til hver lege, sykepleier eller tannlege som behandler deg - ikke bare til den legen som har foreskrevet Ruxience. <p>Behold dette kortet i 2 år etter din siste dose med Ruxience. Dette på grunn av at bivirkninger kan utvikles flere måneder etter du har stoppet behandlingen.</p> <p>Når skal jeg ikke bruke Ruxience?</p> <p>Du skal ikke bruke Ruxience hvis du har en aktiv infeksjon eller betydelig redusert immunforsvar.</p> <p>Fortell legen eller sykepleieren din hvis du tar eller tidligere har tatt legemidler som kan påvirke immunsystemet ditt, slik som kjemoterapi.</p> <p>Hva er kjennetegnene på en infeksjon?</p> <p>Vær observant på følgende mulige symptomer på en infeksjon:</p> <ul style="list-style-type: none">• Feber eller konstant hoste• Vekttap• Smerte uten at du tydelig har skadet deg• Generell sykdomsfølelse eller sløvhets	<p style="text-align: center;">Hva bør jeg ellers vite noe om?</p> <p>I sjeldne tilfeller kan Ruxience forårsake en alvorlig hjerneinfeksjon som kalles "Progressiv multifokal leukoencefalopati" eller PML. Dette kan være dødelig.</p> <ul style="list-style-type: none">• Symptomer på PML inkluderer:<ul style="list-style-type: none">- Forvirring, hukommelsestap eller vanskeligheter med å tenke klart.- Tap av balanse eller en endring i måten du går eller snakker på.- Nedsatt styrke eller svakhet i en av sidene av kroppen din.- Sløret syn eller synstap. <p>Kontakt legen eller sykepleieren din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene. Du må også fortelle dem at du bruker Ruxience.</p> <p>Hvor kan jeg få mer informasjon?</p> <p>Vennligst se pakningsvedlegget for Ruxience for ytterligere informasjon.</p> <p>Datoer for behandlingstart og kontaktinformasjon:</p> <p>Dato for når forrige infusjon ble gitt: _____</p> <p>Dato for når du fikk din første infusjon: _____</p> <p>Pasientens navn: _____</p> <p>Legens navn: _____</p> <p>Legens kontaktinformasjon: _____</p> <p>Forsikre deg om at du alltid har med deg en liste over alle legemidlene du bruker når du oppsøker helsepersonell.</p> <p>Vennligst ta kontakt med legen eller sykepleieren din hvis du har noen spørsmål rundt informasjonen i dette kortet.</p>
--	--

<p>Kontakt legen eller sykepleieren din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene. Du må også fortelle dem at du bruker Ruxience.</p>	
--	--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ruxience 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Ruxience 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning rituksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ruxience er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ruxience
3. Hvordan du bruker Ruxience
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ruxience
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ruxience er og hva det brukes mot

Hva Ruxience er

Ruxience inneholder virkestoffet "rituksimab". Dette er en type protein som kalles "monoklonalt antistoff". Det bindes til overflaten av en type hvite blodlegemer som kalles "B-lymfocytter". Når rituksimab bindes til overflaten av disse cellene gjør det at cellen dør.

Hva Ruxience brukes mot

Ruxience kan brukes til behandling av flere ulike sykdommer hos voksne og barn. Legen din kan forskrive Ruxience til behandling av:

a) Non-Hodgkins lymfom

Dette er en sykdom i lymfesystemet (del av immunsystemet) som påvirker en type hvite blodlegemer som kalles B-lymfocytter.

Til voksne kan Ruxience kan brukes alene eller sammen med andre legemidler som kalles "kjemoterapi".

Til voksne pasienter med effekt av behandlingen, kan Ruxience kan brukes som en vedlikeholdsbehandling i 2 år etter fullført grunnbehandling.

Til barn og ungdom gis Ruxience sammen med "kjemoterapi".

b) Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den vanligste formen av leukemi hos voksne. KLL påvirker en spesiell lymfocytt, B-cellen, som har opphav fra benmargen og utvikler seg videre i lymfeknutene. Pasienter med KLL har for mange unormale lymfocytter, som hopper seg opp hovedsakelig i benmargen og blod. Utviklingen av disse unormale B-lymfocytterne forårsaker symptomene du kan ha. Ruxience i kombinasjon med med kjemoterapi ødelegger disse cellene som gradvis fjernes fra kroppen ved biologiske prosesser.

c) **Revmatoid artritt**

Ruxience brukes til behandling av revmatoid artritt (leddgikt). Revmatoid artritt er en leddsykdom. B-lymfocytter forårsaker noen av symptomene dine. Ruxience brukes til å behandle revmatoid artritt hos personer som allerede har forsøkt noen andre legemidler, som enten ikke virker lenger, ikke har gitt god nok effekt, eller har forårsaket bivirkninger. Ruxience brukes vanligvis sammen med et annet legemiddel som kalles metotreksat.

Ruxience forsinker ødeleggelsen i leddene dine forårsaket av revmatoid artritt og forbedrer muligheten til å utføre normale daglige aktiviteter.

Best effekt av Ruxience er sett hos pasienter som har en positiv blodtest for revmatoid faktor (RF) og/eller «anti-Cyclic Citrullinated Peptide» (anti-CCP). Begge disse testene er vanligvis positive ved revmatoid artritt og bidrar til å bekrefte leddgiktsdiagnosen.

d) **Granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt**

Ruxience brukes i kombinasjon med kortikosteroider til behandling av sykdommene granulomatose med polyangiitt (tidligere kalt Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitt hos voksne og barn fra 2 år.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt er to former for betennelse i blodårene som i hovedsak påvirker lungene og nyrene, men sykdommene kan også påvirke andre organer. B-lymfocytter er involvert i årsaken til disse tilstandene.

e) **Pemfigus vulgaris**

Ruxience brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris. Pemfigus vulgaris er en autoimmun sykdom som forårsaker smertefulle blemmer på huden og slimhinnene i munnen, nesen, halsen og kjønnsorganene.

2. **Hva du må vite før du bruker Ruxience**

Bruk ikke Ruxience

- dersom du er allergisk overfor rituksimab, andre proteiner som likner på rituksimab, eller overfor noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig aktiv infeksjon
- dersom du har et svakt immunforsvar
- dersom du har alvorlig hjertesvikt eller alvorlig ukontrollert hjertesykdom og har revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt eller pemfigus vulgaris.

Bruk ikke Ruxience dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Ruxience.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er viktig at du og legen din noterer handelsnavn og produksjonsnummer på legemidlet du får.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Ruxience dersom:

- du tidligere har hatt eller har hepatitt infeksjon. Dette er på grunn av at Ruxience i noen få tilfeller kan føre til at hepatitt B infeksjonen blir aktiv igjen, noe som i svært sjeldne tilfeller kan være dødelig. Pasienter som tidligere har hatt hepatitt B infeksjon vil bli nøye undersøkt av legen sin for symptomer på denne infeksjonen.
- du noen gang har hatt hjerteproblemer (slik som angina, hjertebank eller hjertesvikt) eller pusteproblemer.

Dersom noe av det over gjelder deg (eller om du er usikker), snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du får Ruxience. Legen din må muligens følge deg opp svært nøye under behandlingen med Ruxience.

Snakk med legen din dersom du kan ha behov for noen vaksiner i nær framtid, inkludert vaksiner som er nødvendige for å reise til andre land. Enkelte vaksiner bør ikke gis samtidig med Ruxience eller i månedene etter at du har fått Ruxience. Legen din vil undersøke om du bør ta noen vaksiner før du får Ruxience.

Hvis du har revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt eller pemfigus vulgaris, informer også legen din

- dersom du tror du kan ha en infeksjon, selv en mild infeksjon som forkjølelse. Cellene som påvirkes av Ruxience bidrar til å bekjempe infeksjon, og du skal vente inntil infeksjonen har gått over før du blir gitt Ruxience. Vennligst også informer legen din dersom du ofte har hatt infeksjoner tidligere eller lider av alvorlige infeksjoner.
-

Barn og ungdom

Non-Hodgkins lymfom

Ruxience kan brukes til å behandle barn fra 6 måneder og ungdom med en type kreft som heter non-Hodgkins lymfom, særlig CD20-positivt, diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), Burkitts lymfom (BL)/Burkitts leukemi (akutt moden B-celle leukemi) (BAL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er under 18 år.

Granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Ruxience brukes til å behandle barn fra 2 år og ungdom med granulomatose med polyangiitt (tidligere kalt Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitt. Det finnes lite informasjon om bruk av Ruxience hos barn og ungdom med andre sykdommer.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er under 18 år.

Andre legemidler og Ruxience

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette er fordi Ruxience kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan Ruxience virker.

Det er spesielt viktig å fortelle legen din dersom:

- du tar medisiner mot høyt blodtrykk. Du kan bli bedt om å ikke ta disse andre legemidlene 12 timer før du skal få Ruxience. Dette er fordi noen personer opplever et fall i blodtrykket når de blir gitt Ruxience.
- du noen gang har tatt legemidler som påvirker immunsystemet – som for eksempel kjemoterapi eller immunsuppressive legemidler.

Dersom noe av det over gjelder deg (eller om du er usikker), snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du får Ruxience.

Graviditet og amming

Du må informere lege eller sykepleiere dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi Ruxience kan krysse morkaken og påvirke barnet ditt.

Dersom du kan bli gravid, må du og din partner bruke et sikker prevensjonsmiddel under behandlingen med Ruxience. Du må også bruke dette 12 måneder etter din siste behandling med Ruxience.

Ruxience skilles ut i morsmelk i svært små mengder. Siden langtiseffekter effekter på nyfødte som har blitt ammet er ukjent, er amming, som en forholdsregel, ikke anbefalt under behandling med Ruxience og før 6 måneder etter behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om Ruxience påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ruxience inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan Ruxience gis

Hvordan det gis

Ruxience vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier som har erfaring med bruken av denne behandlingen. De vil observere deg nøye mens du blir gitt legemidlet. Dette er i tilfelle du får bivirkninger.

Ruxience vil alltid bli gitt som ”drypp” (intravenøs infusjon).

Legemidler som blir gitt før hver administrasjon av Ruxience

Før Ruxience gis, vil du bli gitt andre legemidler (premedisinering) for å forhindre eller dempe mulige bivirkninger.

Hvor mye og hvor ofte vil du motta behandling

a) Hvis du behandles for non-Hodgkins lymfom

- *Dersom du kun behandles med Ruxience*
Ruxience vil bli gitt til deg én gang i uken i 4 uker. Gjentatte behandlingssykluser med Ruxience er mulig.
- *Hvis du behandles med Ruxience sammen med kjemoterapi*
Ruxience vil bli gitt til deg på samme dag som du får kjemoterapi. Dette er vanligvis gitt hver 3. uke opptil 8 ganger.
- *Dersom du har hatt nytte av behandlingen kan du bli gitt Ruxience som vedlikeholdsbehandling hver 2. eller 3. måned i 2 år.*
Legen din kan endre på dette, avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet.
- *Hvis du er under 18 år, vil du få Ruxience sammen med kjemoterapi. Du vil få Ruxience opptil 6 ganger i løpet av en 3,5 – 5,5 måneders periode.*

b) Hvis du behandles for kronisk lymfatisk leukemi

Når du behandles med Ruxience sammen med kjemoterapi vil du få Ruxience-infusjoner på dag 0 i første syklus, og deretter på dag 1 i hver syklus i totalt 6 sykluser. Hver syklus varer i 28 dager. Kjemoterapien bør gis etter Ruxience-infusjonen. Legen din vil avgjøre om du bør få støttebehandling samtidig.

c) Hvis du behandles for revmatoid artritt

Hver behandlingssyklus består av to atskilte infusjoner som gis med 2 ukers mellomrom. Gjentatte behandlingssykluser med Ruxience er mulig. Legen din vil bestemme når du skal få mer Ruxience avhengig av tegn og symptomer på sykdommen din. Dette kan være måneder frem i tid.

d) Hvis du behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Behandling med Ruxience skjer i fire separate infusjoner gitt med én ukes mellomrom. Kortikosteroider vil vanligvis bli gitt ved injeksjon før oppstart av Ruxience-behandling. Legen din kan starte behandling av tilstanden din på et hvilket som helst tidspunkt ved å gi kortikosteroider som tas gjennom munnen.

Dersom du er 18 år eller eldre og har hatt nytte av behandlingen, kan du bli gitt Ruxience som vedlikeholdsbehandling. Den vil gis som 2 separate infusjoner gitt med 2 ukers mellomrom, etterfulgt av 1 infusjon hver 6. måned i minst 2 år. Avhengig av hvor mye nytte du har hatt av legemidlet kan legen bestemme om du skal fortsette behandlingen med Ruxience (opptil 5 år).

e) **Hvis du behandles for pemfigus vulgaris**

Hver behandlingssyklus består av to atskilte infusjoner som gis med 2 ukers mellomrom. Dersom du har nytte av behandlingen, kan du bli gitt Ruxience som vedlikeholdsbehandling. Dette vil gis 1 år og 18 måneder etter den første behandlingen og deretter hver 6. måned ved behov. Legen kan endre dette, avhengig av hvor god nytte du har av legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er milde til moderate, men noen kan være alvorlige og kreve behandling. I sjeldne tilfeller har noen av disse reaksjonene vært fatale.

Infusjonsreaksjoner

Under eller i løpet av de første 24 timene etter infusjonen kan du få feber, frysninger og skjelvinger. Mindre hyppig kan noen pasienter oppleve smerter ved infusjonsstedet, blemmer, kløe, sykdomsfølelse (kvalme), tretthet, hodepine, pustebesvær, forhøyet blodtrykk, hvesende pust, ubehag i halsen, hevelse i tunge og hals, kløende eller rennende nese, oppkast, rødme eller hjertebank, hjerteinfarkt eller lavt antall blodplater. Hvis du har hjertesykdom eller angina, kan disse sykdommene forverres. **Informér straks personen som gir deg infusjonen** dersom du eller barnet ditt utvikler noen av disse symptomene, da det kan bli nødvendig å redusere infusjonshastigheten eller avbryte infusjonen for en periode. Du kan ha behov for tilleggsbehandling som et antihistamin eller paracetamol. Infusjonen kan fortsette når disse symptomene forsvinner eller forbedres. Disse reaksjonene inntreffer sjeldnere etter den andre infusjonen. Legen din kan avgjøre at du skal avslutte behandlingen med Ruxience hvis disse reaksjonene er alvorlige.

Infeksjoner

Informér legen din øyeblikkelig dersom du eller barnet ditt får tegn på en infeksjon, inkludert:

- feber, hoste, sår hals, brennende smerte ved vannlating, eller du begynner å føle deg svak eller generelt uvel
- hukommelsestap, problemer med å tenke, problemer med å gå eller mister synet – dette kan skyldes en svært sjelden, alvorlig infeksjon i hjernen, som har vært dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få lettere får infeksjoner under behandling med Ruxience.

Ofte er dette forkjølelser, men det har også vært tilfeller av lungebetennelse, urinveisinfeksjon og andre alvorlige virusinfeksjoner. Disse er listet opp under "andre bivirkninger".

Hvis du behandles for revmatoid artritt (leddgikt), granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt eller pemfigus vulgaris, kan du også finne denne informasjonen i pasientkortet du har fått utdelt av legen. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet og viser det til din partner eller omsorgspersonene dine.

Hudreaksjoner

Svært sjelden kan det forekomme alvorlige hudsykdommer med blemmer. Disse tilstandene kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner, for eksempel i munnen, rundt kjønnsorganene eller på øyelokkene. Feber kan forekomme. **Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene.**

Andre bivirkninger inkluderer:

- a) **Hvis du eller barnet ditt behandles for non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi**

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- bakterie- eller virusinfeksjoner, bronkitt
- lavt antall hvite blodceller, med eller uten feber, eller blodceller som kalles "blodplater"
- sykdomsfølelse (kvalme)
- flekkvis hårfall på hodet, frysninger, hodepine
- redusert immunforsvar – på grunn av lavere nivåer av antistoffer som kalles "immunglobuliner" (IgG) i blodet som hjelper til å beskytte mot infeksjon

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blodinfeksjon (sepsis), lungebetennelse, helvetesild, forkjølelse, betennelse i luftrøret, soppinfeksjoner, infeksjoner av ukjent årsak, bihulebetennelse, hepatitt B
- lavt antall av røde blodceller (anemi), lavt antall av alle typer blodceller
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- høyt blodsukknivå, vekttap, hevelse i ansiktet og kroppen, økt nivå av enzymet "LDH" i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet
- unormal følelse i huden - sånn som nummenhet, kribling, prikking, brennende følelse, fornemmelse av kribling i huden, redusert følelse ved berøring
- følelse av rastløshet, innsøvningsproblemer
- bli veldig rød i ansiktet eller andre steder av huden som en konsekvens av utvidede blodårer
- føle seg svimmel eller engstelig
- økt tåreproduksjon, problemer med tårekanalene, øyebetennelse (konjunktivitt)
- øresus, smerter i øret
- hjerteproblemer – som hjerteinfarkt, ujevn eller unormalt rask hjerterytme
- høyt eller lavt blodtrykk (blodtrykksfall spesielt når en reiser seg opp)
- sammentrekning av musklene i luftveiene som forårsaker hvesing (bronkospasme), betennelse, irritasjon i lungene, halsen eller bihulene, kortpustethet, rennende nese
- sykdomsfølelse (oppkast), diarè, magesmerter, irritasjon eller sår i hals og munn, vanskeligheter med å svelge, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- spiseforstyrrelser, spiser ikke nok, medfører vekttap
- elveblest, økt svetting, nattsvette
- muskelproblemer – som stramme muskler, ledd- eller muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter
- tumorsmerter
- generelt ubehag eller føle seg urolig eller trøtt, skjelving, tegn på influensa
- funksjonssvikt i flere organer.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- koagulasjonsproblemer i blodet, nedsatt produksjon av blodceller, økt nedbrytning av røde blodceller (aplastisk hemolytisk anemi), hovne eller forstørrede lymfeknuter
- dårlig humør og tap av interesse eller glede ved å gjøre ting, føle seg nervøs
- smaksforstyrrelser – som f.eks. endring i hvordan ting smaker
- hjerteproblemer – som f.eks. redusert hjerterytme eller brystmerter (angina)
- astma, for lite oksygen når ut i organene
- oppsvulmet mage.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- kortvarig økning i mengden av noen typer antistoffer i blodet (som kalles immunglobulin – IgM), kjemisk ubalanse i blod på grunn av nedbrytningen av døende kreftceller
- nerveødeleggelse i armer og bein, lammelse i ansiktet
- hjertesvikt
- betennelse i blodkar inkludert de som fører til hudsymptomer
- respirasjonssvikt
- skade på tarmveggen (perforering)
- alvorlige hudproblemer som medfører sår som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner, som (f.eks. i munnen, rundt kjønnsorganene eller på øyelokkene, og feber kan forekomme.

- nyresvikt
- alvorlig synstap.

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- en reduksjon av hvite blodceller som ikke skjer med én gang
- redusert antall blodplater rett etter infusjonene - dette kan reverseres, men kan være dødelig i sjeldne tilfeller
- hørselstap, tap av andre sanser

Barn og ungdom med non-Hodgkins lymfom:

Generelt var bivirkningene hos barn og ungdom med non-Hodgkins lymfom tilsvarende som hos voksne med non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi. De vanligste bivirkningene var feber forbundet med lave verdier av en type hvite blodceller (nøytrofile), betennelse eller sår i slimhinnene i munnen og allergiske reaksjoner (hypersensitivitet).

b) Hvis du behandles for revmatoid artritt

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner, som for eksempel lungebetennelse (bakteriell)
- smerte ved vannlating (urinveisinfeksjon)
- allergiske reaksjoner som vanligvis kommer under infusjonen, men kan oppstå opptil 24 timer etter infusjon
- endringer i blodtrykk, kvalme, utslett, feber, kløende følelse, rennende eller tett nese, nysing, skjelvninger, hurtig puls og tretthet
- hodepine
- endringer i laboratorietester som utføres av legen din. Disse inkluderer en reduksjon i mengden av enkelte proteiner i blodet (immunglobuliner) som hjelper til å beskytte mot infeksjon.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- infeksjoner, som for eksempel bronkitt
- en pressende smerte bak nese, kinn og øyne (bihulebetennelse), magesmerte, oppkast og diaré, pusteproblemer
- fotsopp
- høyt kolesterolnivå i blodet
- unormal følelse i huden, for eksempel nummenhet, kiling, prikking eller en brennende følelse, isjias, migrene, svimmelhet
- hårtap
- angst, depresjon
- fordøyelsesproblemer, diaré, sure oppstøt, irritasjon og/eller sår i hals og munn
- smerter i magen, ryggen, muskler og/eller ledd.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- væskeansamling i ansikt og kropp
- betennelse, irritasjon og/eller tetthetsfølelse i lungene og i svelg, hoste
- hudreaksjoner inkludert elveblest, kløe og utslett
- allergiske reaksjoner inkludert pipelyder ved pusting eller kortpustethet, opphovning av ansikt og tunge, besvimelse

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- et kompleks av symptomer som oppstår et par uker etter infusjon av rituksimab inkludert allergilignende reaksjoner som utslett, kløe, leddsmerte, hovne lymfekjertler og feber
- alvorlige hudsykdommer med blemmer som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner, f.eks. i munnen, rundt kjønnsorganene eller på øyelokkene og feber kan forekomme.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlig virusinfeksjon

Andre sjeldent rapporterte bivirkninger assosiert med rituksimab inkluderer en nedgang i antall hvite blodceller (nøytrofile) som hjelper til med bekjempelse av infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlig (se informasjon under *infeksjoner* i dette avsnittet).

c) Hvis du eller barnet ditt behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner, for eksempel lungebetennelser, urinveisinfeksjoner (smerte ved vannlating), forkjølelser og herpes-infeksjoner
- allergiske reaksjoner, som vanligvis oppstår i løpet av en infusjon, men som også kan forekomme opp til 24 timer etter infusjon
- diaré
- hoste eller kortpustethet
- neseblødning
- forhøyet blodtrykk
- smertefulle ledd eller rygg
- muskelrykninger eller skjelvinger
- svimmelhet
- skjelvinger (ofte i hendene)
- søvnvansker (søvnløshet)
- hevelser i hender eller ankler

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- fordøyelsesbesvær
- forstoppelse
- hudutslett, inkludert akne eller kviser
- rødme eller rød hud
- feber
- tett eller rennende nese
- stramme eller smertefulle muskler
- smerter i muskler eller i hender eller føtter
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- lavt antall blodplater
- økt mengde kalium i blodet
- endring i hjerterytmen, eller raskere hjerterytme enn normalt

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- alvorlige hudsykdommer med blemmer som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner, f.eks. i munnen, rundt kjønnsorganer eller på øyelokkene, og feber kan forekomme.
- tilbakefall av en tidligere hepatitt B-infeksjon

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlig virusinfeksjon

Barn og ungdom med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Generelt er bivirkningene hos barn og ungdom med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt av tilsvarende type som hos voksne med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt. De vanligste bivirkningene som er sett er infeksjoner, allergiske reaksjoner og kvalme.

d) Hvis du behandles for pemfigus vulgaris

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- allergiske reaksjoner, som vanligvis oppstår i løpet av en infusjon, men som også kan forekomme opp til 24 timer etter infusjon
- hodepine
- infeksjoner som nedre luftveisinfeksjoner og lungeinfeksjoner
- langvarig depresjon
- hårtap

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- infeksjoner som vanlig forkjølelse, herpes-infeksjoner, øyeinfeksjon, soppinfeksjon i munnen og urinveisinfeksjoner (smertefull vannlating)
- humørforstyrrelser, for eksempel irritabilitet og depresjon
- hudlidelser, for eksempel kløe, elveblest og godartede kuler
- føle seg trett eller svimmel
- feber
- leddsmerter eller ryggmerter
- vondt i magen
- vondt i musklene
- raskere hjerteslag enn vanlig

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlig virusinfeksjon

Ruxience kan også forårsake endringer i laboratorietester som utføres av legen din.

Hvis du tar Ruxience sammen med andre legemidler, kan noen av bivirkningene skyldes de andre legemidlene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ruxience

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ruxience

- Virkestoffet i Ruxience er rituksimab.
Hetteglasset på 10 ml inneholder 100 mg rituksimab (10 mg/ml).
Hetteglasset på 50 ml inneholder 500 mg rituksimab (10 mg/ml).
- Hjelpstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ruxience ser ut og innholdet i pakningen

Ruxience er en klar til lett gjennomsiktig, fargeløs til lys brungul oppløsning, og leveres som konsentrat til infusjonsvæske [sterilt konsentrat].

Hetteglass på 10 ml – pakning med 1 hetteglass.

Hetteglass på 50 ml – pakning med 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (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

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

Italia

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).