

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentraat  
Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Iga mL sisaldab 10 mg rituksimabi.  
Iga 10 mL viaal sisaldab 100 mg rituksimabi.

### Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Iga mL sisaldab 10 mg rituksimabi.  
Iga 50 mL viaal sisaldab 500 mg rituksimabi.

Ritüksimab on geenitehnoloogiliselt saadud kimäärne hiire/inimese monoklonaalne antikeha, mis oma olemuselt on glükosüleeritud immunoglobuliin, mis sisaldab inimese IgG1 põhiregioone ja hiire immunoglobuliini kerge ja raske ahela regioonide vahelduvaid järjestusi. Antikeha on toodetud imetaja (Hiina hamstri munasari) rakususpensioonis ja seda on puhastatud afiinsuskromatograafia ja ionivahetuse abil, samuti on kasutatud spetsiifilist viiruse inaktiivatsiooni ja eemaldamist.

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga 10 mL viaal sisaldab 2,3 mmol (52,6 mg) naatriumi.  
Iga 50 mL viaal sisaldab 11,5 mmol (263,2 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.  
Selge, värvitu vedelik, mille pH on 6,3...6,8 ja osmolaalsus 329...387 mOsmol/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ritemvia on näidustatud täiskasvanutele järgmistel näidustustel:

#### Mitte-Hodgkini lümfoom (NHL)

Ritemvia kombinatsioonis kemoteraapiaga on näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidele.

Ritemvia säilitusravi on näidustatud follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile.

Ritemvia monoteraapia on näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on kemoteraapia

järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud.

Ritemvia on näidustatud CD20-positiivse difuusse suurerakulise B-lümfotsütaarse mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks kombinatsioonis CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon) kemoterapiaga.

Ritemvia kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud eelnevalt ravimata kaugelarenenud staadiumis CD20-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), Burkitti lümfoomi (*Burkitt lymphoma*, BL) / Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia, BAL) või Burkitti lümfoomi tunnustega lümfoomi (*Burkitt-like lymphoma*, BLL) raviks lastel (vanuses  $\geq 6$  kuud kuni  $< 18$  aastat).

#### Granulomatoosne polüangiit ja mikrokoopiline polüangiit

Ritemvia kombinatsioonis glükokortikoididega on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on raske, äge granulomatoosne polüangiit (GPA) (Wegeneri granulomatoos) ja mikrokoopiline polüangiit (MPA).

Ritemvia kombinatsioonis glükokortikoididega on näidustatud remissiooni induktsiooniks lastel (vanuses  $\geq 2$  kuni  $< 18$  aastat), kellel on raske äge GPA (Wegeneri granulomatoos) ja MPA.

#### *Pemphigus vulgaris*

Ritemvia on näidustatud mõõduka kuni raske *pemphigus vulgaris*'e (PV) raviks.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ritemvia't manustatakse kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus vajadusel on koheselt kättesaadavad elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

#### Premedikatsioon ja profülaktilised ravimid

Enne Ritemvia igakordset manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada antipüreetikumi ja antihistamiinikumi, nt paratsetamooli ja difenhüdramiini.

Mitte-Hodgkini lümfoomi täiskasvanud patsientidel tuleb kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega, kui Ritemvia't ei manustata kombinatsioonis glükokortikoidi sisaldava kemoterapiaga.

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lastele tuleb premedikatsiooniks manustada paratsetamooli ja H1-antihistamiini (= difenhüdramiini või samaväärset) 30...60 minutit enne Ritemvia infusiooni alustamist. Lisaks tuleb manustada prednisooni vastavalt tabelis 1 toodule.

Remissioonis GPA või MPA või *pemphigus vulgaris*'ega patsientidele tuleb premedikatsiooniks manustada 100 mg intravenooset metüülprednisolooni 30 minutit enne igat Ritemvia infusiooni, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust ja raskust.

GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidele on soovitatav enne Ritemvia esimest infusiooni manustada veenisiseselt metüülprednisolooni annuses 1000 mg ööpäevas 1...3 päeva jooksul (metüülprednisolooni viimase annuse võib manustada Ritemvia esimese infusiooniga samal päeval). Sellele peab 4-nädalase Ritemvia-induktsioonravi ajal ja pärast seda järgnema suukaudse prednisolooni manustamine annuses 1 mg/kg ööpäevas (mitte ületada 80 mg ööpäevas ning annust tuleb kliinilisest vajadusest lähtuvalt nii kiiresti kui võimalik järk-järgult vähendada).

Vastavalt kohalikule ravijuhendile on vajaduse korral GPA/MPA või PV täiskasvanud patsientidele soovitatav *Pneumocystis jirovecii pneumoonia* (PJP) profülaktika Ritemvia-ravi ajal ja pärast seda.

### *Lapsed*

GPA või MPA-ga lastele tuleb enne Ritemvia esimest intravenoosset infusiooni manustada veenisiseselt metüülprednisolooni kolm 30 mg/kg ööpäevast annust (mitte ületada 1 g ööpäevas) raske vaskuliidi sümptomite raviks. Enne Ritemvia esimest infusiooni võib veenisiseselt manustada veel kuni kolm lisaannust 30 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas.

Pärast metüülprednisolooni veenisese manustamise lõppu peavad patsiendid saama suukaudset prednisooni 1 mg/kg ööpäevas (mitte ületada 60 mg/ööpäevas) ja annust tuleb kliinilisest vajadusest lähtuvalt nii kiiresti kui võimalik järk-järgult vähendada (vt lõik 5.1).

Vajaduse korral on GPA või MPA-ga lastele soovitatav *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) profülaktika Ritemvia-ravi ajal ja pärast seda.

### Annustamine

#### Mitte-Hodgkini lümfoom

##### *Folikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom*

###### Kombinatsioonravi

Ritemvia soovitatav annus kombinatsioonis kemoterapiaga eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse folikulaarse lümfoomi induktsioonraviks on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta ühes tsükliis, kokku 8 tsükli jooksul.

Ritemvia't manustatakse iga kemoterapia tsükli esimesel päeval pärast kemoterapia glükokortikoidkomponendi veenisest manustamist vajadusel.

###### Säilitusravi

- *Eelnevalt ravimata folikulaarne lümfoom*

Ritemvia soovitatav säilitusravi annus eelnevalt ravimata folikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta üks kord iga 2 kuu järel (alustades 2 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 12 infusiooni).

- *Retsidiveerunud/refraktaarne folikulaarne lümfoom*

Ritemvia soovitatav säilitusravi annus retsidiveerunud/refraktaarse folikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta üks kord iga 3 kuu järel (alustades 3 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 8 infusiooni).

###### Monoterapia

- *Retsidiveerunud/refraktaarne folikulaarne lümfoom*

Ritemvia monoterapia soovitatav annus induktsioonraviks III..IV staadiumi folikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on kemoterapia järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud, on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta, manustatuna veenisese infusiooni teel üks kord nädalas nelja nädala jooksul.

Ritemvia monoterapia korduval kasutamisel eelnevale Ritemvia monoterapiale allunud retsidiveerunud/refraktaarse folikulaarse lümfoomiga patsientidel on soovitatav annus 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas nelja nädala jooksul (vt lõik 5.1).

##### *Difuusne suurerakuline B-lümfootsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel*

Ritemvia't kasutatakse kombinatsioonis CHOP-kemoterapiaga. Soovitatav annus on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta, manustatuna iga kemoterapia tsükli esimesel päeval 8 tsükli jooksul pärast CHOPi

glükokortikoidkomponendi intravenooset infusiooni. Ritemvia ohutust ja efektiivsust difuusse suurerakulise B-lümfotsütaarse mitte-Hodgkini lümfoomi korral kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega pole tõestatud.

#### Annuse kohandamine ravi ajal

Ritemvia annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kui Ritemvia't manustatakse kombinatsioonis kemoterapiaga, tuleb kemoterapeutikumide standardannuseid vähendada.

#### Granulomatoosne poliüangiit (GPA) ja mikroskoopiline poliüangiit (MPA)

Ritemvia-ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

##### *Remissiooni induktsioon täiskasvanutel*

Ritemvia soovitatav annus remissiooni induktsiooniks GPA ja MPA ravis täiskasvanud patsientidel on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul (kokku neli infusiooni).

##### *Säilitusravi täiskasvanutel*

Pärast remissiooni induktsiooni Ritemvia'ga ei tohi GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsientidel säilitusravi alustada enne 16 nädala möödumist viimasest Ritemvia infusioonist.

Pärast remissiooni induktsiooni teiste standardsete immunosupressantidega tuleb säilitusravi Ritemvia'ga alustada 4-nädalase perioodi jooksul, mis järgneb haiguse remissioonile.

Ritemvia't manustatakse kahe 500 mg intravenoosse infusioonina kahe nädalase vahega, millele seejärel järgneb 500 mg intravenoosne infusioon iga 6 kuu järel. Patsiendid peavad Ritemvia't saama vähemalt 24 kuud pärast remissiooni (kliiniliste nähtude ja sümptomite puudumise) saavutamist. Patsientide puhul, kellel võib olla suurem risk retsidiivi tekkeks, peavad arstid kaaluma Ritemvia'ga säilitusravi pikemat kestust - kuni 5 aastat.

#### *Pemphigus vulgaris*

Ritemvia-ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

Ritemvia soovitatav annus pemphigus vulgaris'e raviks on 1000 mg intravenoosse infusioonina, millele kahe nädala pärast järgneb teine 1000 mg intravenoosne infusioon kombinatsioonis glükokortikoidide astmeliselt vähendatavate annustega ravikuuriga.

##### *Säilitusravi*

Säilitusravina manustatakse 500 mg intravenoosne infusioon 12. ja 18. kuul ning pärast seda vajadusel iga 6 kuu järel vastavalt kliinilisele hinnangule.

##### *Retsidiivi ravi*

Retsidiivi korral võivad patsiendid saada 1000 mg intravenoosselt. Tervishoiutöötaja peaks kaaluma ka patsiendi glükokortikoidi annuse manustamise jätkamist või suurendamist vastavalt kliinilisele hinnangule.

Järgnevad infusioonid võib manustada mitte varem kui 16 nädalat pärast eelmist infusiooni.

#### Patsientide erigrupid

##### *Eakad*

Eakatel (vanuses > 65 aasta) ei ole vaja annust korrigeerida.

##### *Lapsed*

## Mitte-Hodgkini lümfoom

Lastel vanuses  $\geq 6$  kuud kuni  $< 18$  aastat, kellel on eelnevalt ravimata kaugelarenenud staadiumis CD20-positiivne DLBCL/BL/BAL/BLL, tuleb Ritemvia't kasutada kombinatsioonis süsteemse LMB (*Lymphome Malin B*) kemoterapiaga (vt tabelid 1 ja 2). Ritemvia soovitatav annus on  $375 \text{ mg/m}^2$  kehapinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina. Ritemvia annuse kohandamine muu kui kehapinna järgi ei ole vajalik.

Ritemvia ohutus ja efektiivsus lastel vanuses  $\geq 6$  kuud kuni  $< 18$  aastat ei ole tõestatud muudel näidustustel kui eelnevalt ravimata kaugelarenenud staadiumis CD20-positiivne DLBCL/BL/BAL/BLL. Alla 3-aastaste patsientide kohta saadud andmeid on ainult piiratud hulgal. Lisateavet vt lõik 5.1.

Ritemvia't ei tohi kasutada CD20-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomiga lastel sünnist kuni  $< 6$  kuu vanuseni (vt lõik 5.1).

**Tabel 1 Ritemvia annustamine mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel**

Tsüklid	Ravipäev	Manustamise üksikasjad
Eelfaas (COP)	Ritemvia't ei manustata	-
Induktsioonravi kuur 1 (COPDAM1)	Päev -2 (vastab eelfaasi 6. päevale) 1. Ritemvia infusioon	Esimese induktsioonravi kuuri ajal manustatakse prednisooni osana kemoterapia kuurist ja seda tuleb manustada enne Ritemvia't.
	Päev 1 2. Ritemvia infusioon	Ritemvia't manustatakse 48 tundi pärast esimest Ritemvia infusiooni.
Induktsioonravi kuur 2 (COPDAM2)	Päev -2 3. Ritemvia infusioon	Teise induktsioonravi kuuri puhul ei manustata prednisooni Ritemvia manustamise ajal.
	Päev 1 4. Ritemvia infusioon	Ritemvia't manustatakse 48 tundi pärast kolmandat Ritemvia infusiooni.
Konsolideeriva ravi kuur 1 (CYM/CYVE)	Päev 1 5. Ritemvia infusioon	Prednisooni ei manustata Ritemvia manustamise ajal.
Konsolideeriva ravi kuur 2 (CYM/CYVE)	Päev 1 6. Ritemvia infusioon	Prednisooni ei manustata Ritemvia manustamise ajal.
Säilitusravi kuur 1 (M1)	Teise konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) päevad 25...28 Ritemvia't ei manustata	Algab, kui perifeersetes vererakkude arv on pärast teist konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) taastunud ( $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/\text{l}$ )
Säilitusravi kuur 2 (M2)	Esimese säilitusravi kuuri (M1) 28. päev Ritemvia't ei manustata	-

ANC = neutrofiilide absoluutarv; COP = tsüklofosfamid, vinkristiin, prednisoon; COPDAM = tsüklofosfamid, vinkristiin, prednisoon, doksorubitsiin, metotreksaat; CYM = tsütaraabin (aratsütiin, Ara-C), metotreksaat; CYVE = tsütaraabin (aratsütiin, Ara-C), veposiid (VP16)

**Tabel 2 Mitte-Hodgkini lümfoomiga laste raviplaan: samaaegne kemoteraapia koos Ritemvia'ga**

Raviplaan	Patsiendi staadium	Manustamise üksikasjad
Grupp B	III staadium kõrge LDH tasemega (> N x 2), IV staadium KNS negatiivne	Eelfaasile järgneb 4 ravikuuri: 2 induktsioonravi kuuri (COPADM) koos HDMTX 3 g/m <sup>2</sup> ja 2 konsolideeriva ravi kuuri (CYM)
Grupp C	Grupp C1: B-AL KNS negatiivne, IV staadium & B-AL KNS positiivne ja CSF negatiivne	Eelfaasile järgneb 6 ravikuuri: 2 induktsioonravi kuuri (COPADM) koos HDMTX 8 g/m <sup>2</sup> , 2 konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) ja 2 säilitusravi kuuri (M1 ja M2)
	Grupp C3: B-AL CSF positiivne, IV staadium CSF positiivne	
Järgnevad ravikuurid võib manustada niipea, kui vererakkude arv on taastunud ja patsiendi seisund seda võimaldab, välja arvatud säilitusravi kuuride puhul, mida manustatakse 28-päevaste intervallide järel		
B-AL = Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia); CSF = tserebrospinaalvedelik; KNS = kesknärvisüsteem; HDMTX = suures annuses metotreksaat; LDH = laktaatdehüdrogenaas		

### Granulomatoosne poliüangiit (GPA) ja mikroskoopiline poliüangiit (MPA)

#### Remissiooni induktsioon

Ritemvia soovitatav annus remissiooni induktsiooniks raske ägeda GPA või MPA-ga lastele on 375 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul.

Ritemvia ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses  $\geq 2$  kuni  $< 18$  aastat) ei ole tõestatud muudel näidustustel kui raske äge GPA või MPA.

Ritemvia't ei tohi kasutada alla 2 aasta vanustel raske ägeda GPA või MPA-ga lastel, sest neil ei pruugi tekkida lapseea vaktsiinide manustamise järgselt piisavat immuunvastust sagedaste vaktsiinivõrditavate lastehaiguste vastu (nt leetrid, mumps, punetised ja poliomüeliit) (vt lõik 5.1).

#### Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud Ritemvia lahus manustatakse intravenoosse infusioonina eraldi veenitee kaudu. Seda ei tohi manustada veeni süstimise teel või boolusena.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tsütokiini vabanemise sündroomi (vt lõik 4.4) tekke suhtes. Patsientidel, kellel tekivad raske reaktsiooni nähud, eriti tugev hingeldus, bronhospasm või hüpoksia, tuleb infusioon otsekohe katkestada. Mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiente tuleb seejärel uurida tuumori lüüsi sündroomi (sh vajalikud laboratoorsed analüüsid) ning kopsuinfiltraatide olemasolu suhtes (rindkere röntgenuuring). Ühelgi patsiendil ei tohi infusiooni jätkata enne, kui sümptomid on täielikult taandunud ning laboratoorsete analüüsides tulemused ja rindkere röntgenuuringu leid on normaliseerunud. Siis võib infusiooni taas alustada, kuid selle kiirus peab olema vähemalt kaks korda aeglasem. Kui samad rasked kõrvaltoimed tekivad teistkordselt, tuleb igal individuaalsel juhul tõsiselt kaaluda ravi lõpetamist.

Infusiooniga seotud kerge ja keskmise raskusega reaktsioonid (vt lõik 4.8) taanduvad tavaliselt infusiooni kiiruse vähendamisel. Sümptomite taandumisel võib infusiooni kiirust suurendada.

#### Esimene infusioon

Soovitav manustamise algkiirus on 50 mg/tunnis; pärast esimest 30 minutit võib manustamiskiirust suurendada 50 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis.

### Järgnevad infusioonid

#### *Kõik näidustused*

Ritemvia järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada seda 100 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis.

#### *Lapsed – mitte-Hodgkini lümfoom*

##### Esimene infusioon

Soovitav infusiooni algkiirus on 0,5 mg/kg/tunnis (maksimaalselt 50 mg/tunnis); kui ülitundlikkus- või infusiooniga seotud reaktsioone ei teki, võib infusioonikiirust suurendada 0,5 mg/kg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 400 mg/tunnis.

##### Järgnevad infusioonid

Ritemvia järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 1 mg/kg/tunnis (maksimaalselt 50 mg/tunnis) ja suurendada seda 1 mg/kg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 400 mg/tunnis.

### **4.3 Vastunäidustused**

#### Vastunäidustused mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral

Ülitundlikkus toimeaine või hiire valgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt immuunkomprimeeritud patsiendid.

#### Vastunäidustused reumatoidartriidi, granulomatoosse poliangiidi, mikrokoopilise poliangiidi ja *pemphigus vulgaris*' e korral

Ülitundlikkus toimeaine või hiire valgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt immuunkomprimeeritud patsiendid.

Raske südamepuudulikkus (NYHA IV klass) või raske, kontrollimatu südamehaigus (vt lõik 4.4 teiste kardiovaskulaarhaiguste kohta).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuste parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Kõikidele rituksimabiga ravi saavatele reumatoidartriidi, GPA, MPA või *pemphigus vulgaris*' ega



patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart. Hoiatuskaart sisaldab olulist ohutusallast teavet patsientidele võimaliku suurenenud riski kohta infektsioonide, kaasa arvatud PML'i tekkeks.

Rituksimabi kasutamise järgselt on väga harva teatatud surmaga lõppenud PML'i juhtudest. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida neuroloogiliste sümptomite või nähtude tekke või süvenemise suhtes, mis võivad viidata PML'ile. PML'i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine peatada, kuni PML'i diagnoos on välistatud. Arst peab patsiendi uurimisel kindlaks tegema, kas sümptomid viitavad närvisüsteemi häiretele ja kui see on nii, siis kas need sümptomid võivad viidata PML'ile. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda neuroloogi konsultatsiooni.

Kahtluse korral tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid, sh magnetresonantstomograafia (MRT, eelistatult kontrastainega), JC-viiruse DNA määramine tserebrospinaalvedelikus ja korduvad neuroloogilised hindamised.

Arst peab erilist tähelepanu pöörama PML'ile viitavatele sümptomitele, mida patsient ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid). Samuti tuleb patsientidele öelda, et nad teavitaksid kasutatavast ravist oma partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ise teadlik ei ole.

Kui patsiendil tekib PML, tuleb rituksimabi manustamine püsivalt lõpetada.

Pärast immuunsüsteemi taastumist PML'iga immuunkomprimeeritud patsientidel on täheldatud seisundi stabiliseerumist või paranemist. Ei ole teada, kas PML'i varajane avastamine ja rituksimabiga ravi lõpetamine võib viia seisundi sarnase stabiliseerumise või paranemiseni.

#### Mitte-Hodgkini lümfoom ja krooniline lümfotsüüt leukeemia

##### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Rituksimabi raviga kaasnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. Tsütokiini vabanemise sündroom ei pruugi olla kliiniliselt eristatav ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Järgnevalt on kirjeldatud manustamisega seotud reaktsioone, mis hõlmavad tsütokiini vabanemise sündroomi, tuumori lüüsi sündroomi ning anafülaktilisi ja ülitundlikkusreaktsioone.

Rituksimabi intravenoosse ravimvormi turuletulekujärgsel kasutamisel on kirjeldatud surmaga lõppenud raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, mis on avaldunud 30 minuti kuni 2 tunni jooksul pärast rituksimabi esimese veeniinfusiooni alustamist. Iseloomulikud olid pulmonaalsed ilmingud ja mõnedel juhtudel tekkisid kiire tuumori lüüsi ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, hüpotensioonile, urtikaariale, angioödemile ja teistele sümptomitele (vt lõik 4.8).

Rasket tsütokiini vabanemise sündroomi iseloomustab raske düspnoe, millega sageli kaasnevad bronhospasm ja hüpoksia lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, urtikaariale ja angioödemile. Seda sündroomi võib mõnede näitajate osas seostada **tuumori lüüsi sündroomiga**, mida iseloomustavad hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpokaltseemia, hüperfosfateemia, äge neerupuudulikkus ja laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine, samuti võidakse seda seostada ägeda hingamispuudulikkuse ja surmaga. Ägeda hingamispuudulikkusega võivad kaasneda kopsu interstiitsiaalne infiltratsioon või turse, mis on nähtavad rindkere röntgenuuringul. Sündroom avaldub sageli 1...2 tunni jooksul esimese infusiooni alustamisest. Hingamispuudulikkuse anamneesiga patsientidel või neil, kellel esineb kasvaja infiltratsioon kopsus, võib olla halvem prognoos ning neid tuleb ravida erilise ettevaatusega. Raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada (vt lõik 4.2) ning alustada agressiivse sümptomaatilise raviga. Kuna kliiniliste sümptomite esimese taandumisele võib järgneda seisundi halvenemine, tuleb patsienti jälgida, kuni tuumori lüüsi sündroom ja kopsu infiltratsioon on taandunud või välistatud.

Ravi taasalustamisel pärast nähtude ja sümptomite täielikku kadumist on raske tsütokiini vabanemise sündroom tekkinud harva uuesti.

Suure kasvajakompleksi või tsirkuleerivate kasvajakomplekside kõrge tasemega ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) patsiente (nagu KLL patsiendid), kellel on suurem risk raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkeks, tohib raviga ainult suure ettevaatusega. Selliseid patsiente tuleb esimese infusiooni ajal väga hoolikalt jälgida. Neil patsientidel tuleb esimese infusiooni puhul kaaluda väiksemat manustamiskiirust või jaotada manustamine kahele päevale esimese tsükli ja kõikide järgnevate tsüklite puhul, kui lümfotsüütide arv on  $> 25 \times 10^9/l$ .

Erinevat tüüpi infusiooniga seotud kõrvaltoimeid on täheldatud 77%-l rituksimabiga ravitud patsientidest (sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom, millega kaasneb hüpotensioon ja bronhospasm 10%-l patsientidest), vt lõik 4.8. Need sümptomid on tavaliselt pöörduvad rituksimabi infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumide, antihistamiinikumide ja vahel hapniku, intravenoosse soolalahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisel. Tsütokiini vabanemise sündroomi raskete reaktsioonide kohta vt eespoolt.

Proteiinide intravenoosse manustamise järgselt võivad tekkida anafülaktilised või muud ülitundlikkusreaktsioonid. Erinevalt tsütokiini vabanemise sündroomist tekib tõeline ülitundlikkusreaktsioon tüüpiliselt mõne minuti jooksul pärast infusiooni alustamist. Allergilise reaktsiooni tekkimise võimaluse tõttu peavad rituksimabi infusiooni ajal olema käepärast ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid, nagu epinefriin (adrenaliin), antihistamiinikumid ja glükokortikoidid. Anafülaksia kliinilised nähud võivad sarnaneda tsütokiini vabanemise sündroomi kliiniliste nähtudega (kirjeldatud eespool). Ülitundlikkusega seotud reaktsioonide tekkimisest on teatatud harvem kui tsütokiini vabanemisega seotud reaktsioonidest.

Mõningatel juhtudel on täiendavate kõrvaltoimetena kirjeldatud müokardiinfarkti, kodade virvendust, kopsuturset ja ägedat pöörduvat trombotsütopeeniat.

Kuna rituksimabi manustamise ajal võib tekkida hüpotensioon, tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi katkestamist 12 tundi enne rituksimabi infusiooni alustamist.

#### *Südame häired*

Ritüksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud stenokardia, südame rütmihäirete (kodade laperduse ja virvenduse), südamepuudulikkuse ja/või müokardiinfarkti teket. Seetõttu peab südamehaiguse anamneesiga ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsiente hoolikalt jälgima.

#### *Hematoloogiline toksilisus*

Kuigi rituksimabi monoterapiaga ei kaasne müelosupressiivset toimet, peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel neutrofiilide arv on väiksem kui  $1,5 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv alla  $75 \times 10^9/l$ , sest nende patsientidega on vähe kliinilisi kogemusi. Ritüksimabi on kasutatud 21 patsiendil, kellel viidi läbi autoloogse luuüdi transplantatsioon ning teistel oletatava luuüdi funktsiooni langusega riskigruppidel. Müelotoksilist toimet ei ilmnenu.

Ritüksimabi ravi ajal tuleb regulaarselt kontrollida täisvere pilti, sealhulgas neutrofiilide ja trombotsüütide arvu.

#### *Infektsioonid*

Ritüksimabi ravi ajal võivad tekkida rasked infektsioonid, sh surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Ritüksimabi ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivne, raske infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3). Arstid peavad ettevaatusega kaaluma rituksimabi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruvad või kroonilised infektsioonid või haigused, mis võivad veelgi soodustada raske infektsiooni teket (vt lõik 4.8).

Ritüksimabi saavatel patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktivatsiooni, sealhulgas surmaga

lõppenud fulminantse hepatiidi juhtusid. Enamik neist patsientidest said ka tsütotoksilist kemoterapiat. Ühest retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel läbi viidud uuringust saadud piiratud andmed näitavad, et rituksimabi ravi tagajärjel võib halveneda ka esmase B-hepatiidi infektsiooni lõpptulemus. Enne rituksimabiga ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse (HBV) suhtes. See peab sisaldama vähemalt HBsAg ja HBcAb määramist. Täiendavalt võib määrata teisi spetsiifilisi markereid vastavalt kohalikele juhenditele. Aktiivse B-hepatiidiga patsiente ei tohi rituksimabiga ravida. Patsiendid, kellel on positiivne B-hepatiidi seroloogia (kas HBsAg või HBcAb), peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravi spetsialistidega ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhistele, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

Ritüksimabi turuletulekujärgsel kasutamisel mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks on väga harva kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid (vt lõik 4.8). Enamik patsiente oli saanud ritüksimabi kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest.

#### *Immuniseerimised*

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel ei ole uuritud ritüksimabi ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ning vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega ei ole soovitatav. Ritüksimabiga ravitud patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Mitterandomiseeritud uuringus oli ritüksimabi monoterapiat saanud retsidiveerunud madala diferentseerumisastmega mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidel tervete ravi mittesaanud kontrollisikutega võrreldes madalam immuunvastuse määr pärast vaktsineerimist teetanuse antigeeniga (16% vs. 81%) ja KLH (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) neoantigeeniga (4% vs. 76% hinnatuna antikehade tiitri > 2-kordse suurenemise järgi). KLL patsientidel eeldatakse sarnaseid tulemusi, võttes arvesse sarnasusi nende haiguste vahel, kuid seda ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Keskmiised ravielsed antikehade tiitrid antigeenide suhtes (*Streptococcus pneumoniae*, A-gripp, mumps, punetised, tuulerõuged) püsisid vähemalt 6 kuud pärast ritüksimabi ravi.

#### *Nahareaktsioonid*

Kirjeldatud on raskeid nahareaktsioone, näiteks toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost ritüksimabi kasutamisega, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

#### *Lapsed*

Alla 3-aastaste laste kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Lisateavet vt lõik 5.1.

#### Reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA) ning *pemphigus vulgaris*

##### *Varem metotreksaati mittesaanud reumatoidartriidiga patsiendid*

Ritüksimabi ei ole soovitatav kasutada varem metotreksaati mittesaanud patsientidel, sest soodsat riski ja kasu suhet ei ole kindlaks tehtud.

##### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Ritüksimabi võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mis võivad olla tingitud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisest.

Turuletulekujärgselt on reumatoidartriidiga patsientidel teatatud surmaga lõppenud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest. Reumatoidartriidi puhul olid enamus kliinilistes uuringutes kirjeldatud infusiooniga seotud reaktsioonidest kerge või keskmise raskusega. Kõige sagedasemad sümptomid olid allergilised reaktsioonid, nagu peavalu, sügelus, kurguärritus, õhetus, lööve, urtikaaria,

hüpertensioon ja palavik. Üldiselt oli infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus suurem pärast iga ravikuuri esimest kui teist infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus vähenes järgnevate kuuride puhul (vt lõik 4.8). Kirjeldatud reaktsioonid olid tavaliselt pöörduvad rituksimabi infusiooni kiiruse vähendamisel või infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumi, antihistamiinikumi ja vahel hapniku, intravenoosse soolalahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisel. Hoolikalt tuleb jälgida olemasoleva südamehaigusega patsiente, samuti neid, kellel on eelnevalt esinenud kardiopulmonaalseid kõrvaltoimeid. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsiooni raskusest ja vajalikust ravist tuleb rituksimabi manustamine ajutiselt või püsivalt lõpetada. Enamikel juhtudel võib infusiooni uuesti alustada 50% väiksema kiirusega (nt 100 mg-lt 50 mg-ni tunnis) pärast sümptomite täielikku taandumist.

Allergilise reaktsiooni tekkimise võimaluse tõttu peavad rituksimabi manustamise ajal olema käepärast ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid, nagu epinefriin (adrenaliin), antihistamiinikumid ja glükokortikoidid.

Puuduvad andmed rituksimabi ohutuse kohta mõõduka südamepuudulikkusega (NYHA III aste) patsientidel. Rituksimabiga ravitud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel on täheldatud olemasolevate isheemiliste südamehaiguste muutumist sümptomaatiliseks (stenokardia ja müokardiinfarkt), samuti kodade virvendust ja laperdust. Seetõttu tuleb teadaoleva südamehaiguse anamneesiga patsientide ning samuti patsientide puhul, kellel on eelnevalt esinenud kardiopulmonaalseid kõrvaltoimeid, enne rituksimabiga ravi alustamist kaaluda infusioonireaktsioonidest tingitud kardiovaskulaarsete komplikatsioonide riski, samuti tuleb neid patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida. Kuna rituksimabi infusiooni ajal võib tekkida vererõhu langus, tuleb kaaluda antihüpertenstiivsete ravimite ärajätmist 12 tundi enne rituksimabi infusiooni.

GPA, MPA ja *pemphigus vulgaris*'ega patsientidel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud infusiooniga seotud reaktsioonid olid kooskõlas reumatoidartriidiga patsientidel täheldatuga (vt lõik 4.8).

#### *Südame häired*

Rituksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud stenokardia, südame rütmihäirete (kodade laperduse ja virvenduse), südamepuudulikkuse ja/või müokardiinfarkti teket. Seetõttu peab südamehaiguse anamneesiga patsiente hoolikalt jälgima (vt eespool „Infusiooniga seotud reaktsioonid“).

#### *Infektsioonid*

Toetudes rituksimabi toimemehhanismile ja teadmistele, et B-rakkude tähtis roll on normaalse immuunvastuse säilitamine, võib rituksimabi ravi järgselt esineda suurem risk infektsioonide tekkeks (vt lõik 5.1). Rituksimabi ravi ajal võivad tekkida rasked infektsioonid, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Rituksimabi ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb aktiivne raske infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3) või raske immuunpuudulikkus (nt kui CD4 või CD8 rakkude arv on väga madal). Arstid peavad ettevaatusega kaaluma rituksimabi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid või haigused, mis võivad veelgi suurendada eelsoodumust tõsise infektsiooni tekkeks, nt hüpopogammaglobulineemia (vt lõik 4.8). Enne rituksimabiga ravi alustamist on soovitatav kindlaks määrata immunoglobuliinide tase.

Patsiente, kellel tekivad rituksimabi ravi järgselt infektsiooni tunnused ja sümptomid, tuleb kohe uurida ja vastavalt ravida. Enne rituksimabi järgnevate ravikuuride manustamist tuleb patsiente uuesti uurida võimaliku infektsiooniohu suhtes.

Rituksimabi kasutamisel reumatoidartriidi ja autoimmuunhaiguste (sh süsteemse erütematoosse luupuse [SLE] ja vaskuliidi) raviks on väga harva kirjeldatud surmaga lõppenud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

#### *B-hepatiidi infektsioon*

Rituksimabi saavatel reumatoidartriidi, GPA ja MPA patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktiveerumise juhtusid, sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid.

Enne rituksimabiga ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse (HBV) suhtes. See peab sisaldama vähemalt HBsAg ja HbCAb määramist. Täiendavalt võib määrata teisi spetsiifilisi markereid vastavalt kohalikele juhistele. Aktiivse B-hepatiidiga patsiente ei tohi rituksimabiga ravida. Patsiendid, kellel on positiivne B-hepatiidi seroloogia (kas HBsAg või HbCAb), peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravi spetsialistidega ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist.

#### *Hilist tüüpi neutropeenia*

Neutrofiilide arvu tuleb määrata enne iga rituksimabi ravikuuri ning regulaarselt kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu, samuti infektsiooninähtude ilmnemisel (vt lõik 4.8).

#### *Nahareaktsioonid*

Kirjeldataud on raskeid nahareaktsioone, näiteks toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost rituksimabi kasutamisega, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

#### *Immuniseerimine*

Arstid peavad enne rituksimabiga ravi alustamist üle vaatama patsiendi vaktsinatsioonistaatuse ning patsientidele tuleb võimalusel teha kõik vajalikud vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele immuniseerimise juhistele. Vaktsinatsioonikuur tuleb lõpetada vähemalt neli nädalat enne rituksimabi esimest manustamist.

Rituksimabi ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega soovitatav rituksimabi ravi ajal ega perifeersetes B-rakkude arvu languse korral.

Rituksimabiga ravitud patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Randomiseeritud uuringus täheldati rituksimabi ja metotreksaadiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidel võrreldavat immuunvastuse määra teetanuse antigeeni suhtes (39% vs. 42%) ning vähenenud määra pneumokoki polüsahhariidvaktsiini (43% vs. 82% vähemalt 2 pneumokoki antikeha serotüübi suhtes) ja KLH neoantigeeni (47% vs. 93%) suhtes, kui neid manustati 6 kuud pärast rituksimabi, võrreldes ainult metotreksaati saavate patsientidega. Kui mitte-elusvaktsiinide manustamine on rituksimabi ravi ajal vajalik, tuleb vaktsineerimine lõpule viia vähemalt 4 nädalat enne järgmist rituksimabi ravikuuri.

Rituksimabi kordusravi üldise kogemuse põhjal ühe aasta jooksul reumatoidartriidi korral oli patsientide osakaal, kellel esines positiivne antikehade tiiter *S. pneumoniae*, gripi, mumps, punetiste, tuulerõugete ja teetanuse toksoidi suhtes, üldiselt sarnane algväärtusele.

#### *Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (DMARDid) samaaegne/järjestikune kasutamine reumatoidartriidi korral*

Rituksimabi ei soovitata kasutada koos teiste antireumaatiliste ravimitega peale nende, mis on loetletud reumatoidartriidi näidustuse ja annustamise all.

Kliinilistest uuringutest on saadud vähe andmeid selleks, et täielikult hinnata teiste DMARDide (sh TNF inhibiitorite ja teiste bioloogiliste ravimite) ohutust, kui neid kasutatakse rituksimabi ravi järgselt (vt lõik 4.5). Olemasolevate andmete põhjal ei muutu kliiniliselt oluliste infektsioonide sagedus, kui neid ravimeid kasutatakse eelnevalt rituksimabiga ravitud patsientidel, kuid bioloogiliste preparaatide ja/või DMARDide kasutamisel pärast rituksimabi ravi tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooninähtude suhtes.

#### *Pahaloomulised kasvaja*

Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate tekkeriski. Rituksimabi piiratud kasutamiskogemuse põhjal reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.8) pole olemasolevate

andmete põhjal pahaloomuliste kasvajate suurenenud riski ilmnenu. Siiski ei saa praegu välistada soliidtuumorite võimalikku tekkeriski.

#### Abiained

Ravim sisaldab 2,3 mmol (52,6 mg) naatriumi ühes 10 mL viaalis ja 11,5 mmol (263,2 mg) naatriumi ühes 50 mL viaalis, mis on võrdne 2,6%-ga (10 mL viaali puhul) ja 13,2%-ga (50 mL viaali puhul) WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Rituksimabi võimalike koostoimete kohta muude ravimitega on hetkel andmeid vähe.

KLL patsientidel ei tundunud rituksimabiga koosmanustamine mõjutavat fludarabiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikat. Lisaks ei olnud fludarabiinil või tsüklofosfamiidil ilmset mõju rituksimabi farmakokineetikale.

Reumatoidartriidiga patsientidel ei mõjuta metotreksaadi samaaegne manustamine rituksimabi farmakokineetikat.

Inimese hiirevastaste antikehade (HAMA) või ravimivastaste antikehade (ADA) tiitriga patsientidel võib teiste diagnostiliste või terapeutiliste monoklonaalsete antikehade kasutamisel tekkida allergia.

283 reumatoidartriidiga patsienti said rituksimabi ravi järgselt ravi bioloogilise DMARDiga. Nendel patsientidel oli rituksimabiravi ajal kliiniliselt oluliste infektsioonide esinemissagedus 6,01 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 4,97 juhuga 100 patsiendiaasta kohta pärast ravi bioloogilise DMARDiga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna rituksimabi retentsiooniaeg on B-rakkude arvu langusega patsientidel pikk, peavad fertiilses eas naised rituksimabi ravi ajal ja kuni 12 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Rasedus

IgG immunoglobuliinid läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri.

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud B-rakkude arvu vastündinud lastel, kelle emad on saanud ravi rituksimabiga. Rasedatega läbi viidud uuringutest ei ole saadud piisavaid ja hästi kontrollitud andmeid, kuid mõnedel raseduse ajal rituksimabi kasutanud emade lastel on kirjeldatud mööduvat B-rakkude arvu vähenemist ja lümfotsütopeeniat. Sarnaseid toimeid on täheldatud loomkatsetes (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib rituksimabi rasedatele naistele manustada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku ohu.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas rituksimab eritub rinnapiima. Kuna aga IgG eritub inimestel rinnapiima ja rituksimabi on leitud lakteerivate ahvide piimast, ei tohi naised rinnaga toita rituksimabi ravi ajal ja 12 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

##### Fertiilsus

Loomakatsetes ei ilmnenu rituksimabi kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rituksimabi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakoloogilise toime ja seni teatatud kõrvaltoimete põhjal rituksimab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral saadud andmed täiskasvanutel

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Rituksimabi üldine ohutusprofiil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgselt saadud andmetel. Need patsiendid said rituksimabi monoterapiana (induktsioonravina või säilitusravina pärast induktsioonravi) või kombinatsioonis kemoterapiaga.

Rituksimabiga ravi saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, mis ilmsid enamikel patsientidel esimese infusiooni ajal. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus väheneb oluliselt järgnevate infektsioonide puhul ning pärast rituksimabi kaheksa annuse manustamist on see alla 1%.

Infektsioonid (peamiselt bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid) tekkisid kliinilise uuringute käigus ligikaudu 30...55% mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidest ja 30...50% patsientidest kroonilise lümfotsüüt leukeemia kliinilises uuringus.

Kõige sagedamini kirjeldatud või täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid järgmised:

- Infusiooniga seotud reaktsioonid (sh tsütokiini vabanemise sündroom, tuumori lüüsi sündroom), vt lõik 4.4.
- Infektsioonid, vt lõik 4.4.
- Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed, vt lõik 4.4.

Muud kirjeldatud tõsised kõrvaltoimed on B-hepatiidi reaktivatsioon ja PML (vt lõik 4.4).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte rituksimabi monoterapiat või kemoterapiaga kombineeritud ravi puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas "teadmata".

**Tabel 3 Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel, kes said rituksimabi monoterapiat/säilitusravi või kombineeritud ravi kemoterapiaga**

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	bakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid, +bronhiit	sepsis, +pneumoonia, +palavikuga kulgev infektsioon, +herpes zoster, +hingamisteede infektsioon, seennakkused, ebaselge etioloogiaga infektsioonid, +äge bronhiit, +sinusiit, B-hepatiit <sup>1</sup>		raske viirusinfektsioon <sup>2</sup> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	neutropeenia, leukopeenia, +febrilne neutropeenia, +trombotsütopeenia	aneemia, +pantsütopeenia, +granulotsütopeenia	hüübimishäired, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümfadenopaatia		IgM taseme mõõduv suurenemine seerumis <sup>3</sup>	hüübimistüüpi neutropeenia <sup>3</sup>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	infusiooniga seotud reaktsioonid, angioödeem	ülitundlikkus		anafülaksia,	tumori lüüsi sündroom, tsütokiini vabanemise sündroom <sup>4</sup> , seerumtõbi	infusiooniga seotud äge pöörduv trombotsütopeenia <sup>4</sup>
<b>Ainevahetuse- ja toitumishäired</b>		hüperglükeemia, kehakaalu vähenemine, perifeersed tursed, näo turse, LDH aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia				
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			depressioon, närvilisus			
<b>Närvisüsteemi häired</b>		paresteesia, hüpesteesia, agitatsioon, unetus, vasodilatsioon, pearinglus, ärevus	düsgeusia		perifeerne neuropaatia, nägemisnärviparalüüs <sup>5</sup>	kraniaalne neuropaatia, muude aistingute kaotus <sup>5</sup>
<b>Silma kahjustused</b>		lakrimatsioonihäire, konjunktiviit			tugev nägemisteravuse langus <sup>5</sup>	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		kohin kõrvus, kõrvavalu				kuulmislangus <sup>5</sup>
<b>Südame häired</b>		+müokardiinfarkt <sup>4ja6</sup> , arütmia, +kodade virvendus, tahhükardia, +südame häire	+vasaku vatsakese puudulikkus, +supraventrikulaarne tahhükardia, +ventrikulaarne tahhükardia, +stenokardia, +müokardi isheemia, bradükardia	rasked südame häired <sup>4ja6</sup>	südamepuudulikkus <sup>4ja6</sup>	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon			vaskuliit (peamiselt naha), leukotsütoklastiline vaskuliit	



MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Respiratoorseid, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		bronhospasm <sup>4</sup> , respiratoorne haigus, rindkerevalu, hingeldus, kõha suurenemine, nohu	astma, oblitereeruvad bronhioliit, kopsukahjustus, hüpoksia	interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>7</sup>	hingamispuudulikkus <sup>4</sup>	kopsuinfiltraadid
<b>Seedetrakti häired</b>	iiveldus	oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, düsfaagia, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia, isutus, kurguärritus	kõhu suurenemine		seedetrakti perforatsioon <sup>7</sup>	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	sügelus, lööve, <sup>+</sup> alopeesia	urtikaaria, higistamine, öine higistamine, <sup>+</sup> nahakahjustus			rasked villilised naha-reaktsioonid, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyelli sündroom) <sup>7</sup>	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		lihastoonuse tõus, lihasvalu, liigesvalu, seljavalu, kaelavalu, valu				
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>					neeru-puudulikkus <sup>4</sup>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	palavik, külmavärinad, asteenia, peavalu	kasvajavalu, õhetus, halb enesetunne, külmäsündroom, <sup>+</sup> väsimus, <sup>+</sup> värisemine, <sup>+</sup> hulgiorganpuudulikkus <sup>4</sup>	infusioonikoha valu			
<b>Uuringud</b>	IgG taseme langus					

Iga kõrvaltoime puhul on esinemissagedus saadud kõigi raskusastmete (kerged kuni rasked) reaktsioonide põhjal, välja arvatud "+"-märgiga kõrvaltoimed, mille puhul põhineb esinemissagedus ainult raskejuulistel ( $\geq 3$ . raskusaste NCI üldiste toksilisuse kriteeriumide põhjal) reaktsioonidel. Esitatud on uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus.

<sup>1</sup> sisaldab reaktivatsiooni juhtusid ja esmaseid infektsioone; esinemissagedus baseerub R-FC skeemil retsidi veerunud/refraktaarse KLL korral

<sup>2</sup> vt ka infektsioonide lõik allpool

<sup>3</sup> vt ka hematoloogiliste kõrvaltoimete lõik allpool

<sup>4</sup> vt ka infusiooniga seotud reaktsioonide lõik allpool. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtusid

<sup>5</sup> kraniaalse neuropaatia sümptomid. Imnesid erinevatel aegadel kuni mitme kuu jooksul pärast rituksimabiga ravi lõpetamist

<sup>6</sup> neid on täheldatud peamiselt olemasoleva südamehaigusega ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsientidel ning need olid enamasti seotud infusiooniga seotud reaktsioonidega

<sup>7</sup> hõlmab surmaga lõppenud juhtusid

Järgmisi reaktsioone on kliinilistes uuringutes kirjeldatud kui kõrvaltoimeid, kuid neid esines rituksimabi rühmades sarnase või väiksema esinemissagedusega kui kontrollrühmades: hematoloogiline toksilisus, neutropeeniline infektsioon, kuseteede infektsioon, tundeäire, palavik.

Infusiooniga seotud reaktsioonile viitavaid sümptomeid on kirjeldatud enam kui 50% kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning peamiselt esimese infusiooni ajal, tavaliselt esimese 1...2 tunni jooksul. Nendeks sümptomiteks olid põhiliselt palavik, külmavärinad ja külmavärinad. Muudeks sümptomiteks olid õhetus, angioödem, bronhospasm, oksendamine, iiveldus, urtikaaria/lööve, väsimus, peavalu, kurguärritus, nohu, sügelus, valu, tahhükardia, hüpertensioon, hüpotensioon, hingeldus, düspepsia, asteenia ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused. Rasked infusiooniga seotud

reaktsioonid (nagu bronhospasm, hüpotensioon) tekkisid kuni 12% juhtudest. Mõningatel juhtudel kirjeldatud täiendavad reaktsioonid olid müokardiinfarkt, kodade virvendus, kopsuturse ning äge pöörduv trombotsütopeenia. Väiksema või teadmata esinemissagedusega on kirjeldatud olemasoleva südamehaiguse (nt stenokardia või kongestiivse südamepuudulikkuse) halvenemist või raskeid südame häireid (südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, kodade virvendus), kopsuturset, hulgiorganpuudulikkust, tuumori lüüsi sündroomi, tsütokiini vabanemise sündroomi, neerupuudulikkust ja hingamispuudulikkust. Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus vähenes oluliselt järgnevate infusioonide puhul ning rituksimabi sisaldava ravi kaheksanda tsükli puhul on see < 1%.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Infektsioonid*

Ritüksimab põhjustab ligikaudu 70...80% patsientidest B-rakkude arvu vähenemise, kuid seerumi immunoglobuliinide sisaldus langes vaid vähestel patsientidel.

Randomiseeritud uuringute ritüksimabi sisaldavates rühmades kirjeldati suurema esinemissagedusega piirdunud *Candida* infektsioone ja *Herpes zoster*'it. Raskeid infektsioone kirjeldati ligikaudu 4% ritüksimabi monoterapiat saanud patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud ritüksimabi säilitusravi jooksul täheldati infektsioonide üldise (sh 3. või 4. raskusastme infektsioonide) esinemissageduse suurenemist võrreldes vaatlusrühmaga. 2-aastase raviperioodi jooksul kirjeldatud infektsioonide osas kumulatiivset toksilisust ei esinenud. Lisaks on ritüksimabi ravi ajal kirjeldatud muid raskeid viirusinfektsioone (nii esmaseid, reaktiveerumisi kui ägenemisi), millest mõned lõppesid surmaga. Enamik patsiente oli ritüksimabi saanud kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest. Nendeks rasketeks viirusinfektsioonideks on näiteks herpesviiruste (tsütomegaloviirus, *varicella zoster* viirus ja *herpes simplex* viirus), JC viiruse (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)) ja C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioonid. Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud ka surmaga lõppenud PML'i juhtusid, mis tekkisid pärast haiguse progresseerumist ja korduvat ravi. Kirjeldatud on B-hepatiidi reaktiivsiooni juhtusid, mis ilmsid enamasti ritüksimabi kombinatsioonis tsütotoksilise kemoterapiaga saanud patsientidel. Retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel oli 3./4. astme B-hepatiidi (reaktiivsioon ja esmane infektsioon) esinemissagedus 2% R-FC vs. 0% FC puhul. Olemasoleva Kaposi sarkoomiga ritüksimabi saanud patsientidel on täheldatud Kaposi sarkoomi progresseerumist. Need juhud ilmsid ravimi kasutamisel registreerimata näidustustel ning enamik patsiente olid HIV positiivsed.

#### *Hematoloogilised kõrvaltoimed*

Kliinilistes uuringutes, kus ritüksimabi monoterapiat manustati 4 nädala jooksul, tekkisid vähestel patsientidel hematoloogilised kõrvaltoimed, mis olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Rasket (3./4. raskusastme) neutropeeniat kirjeldati 4,2%, aneemiat 1,1% ja trombotsütopeeniat 1,7% patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud ritüksimabi säilitusravi jooksul kirjeldati leukopeeniat (5% vs. 2%, 3./4. raskusaste) ja neutropeeniat (10% vs. 4%, 3./4. raskusaste) suurema esinemissagedusega kui vaatlusrühmas. Trombotsütopeenia esinemissagedus oli väike (< 1%, 3./4. raskusaste) ning ei erinenud ravigruppide vahel. Ravikuuri jooksul uuringutes, kus ritüksimabi kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. raskusastme leukopeenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropeenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% eelnevalt ravimata KLL puhul) ja pantsütopeenia (R-FC 3% vs. FC 1% eelnevalt ravimata KLL puhul) esinemissagedus tavaliselt suurem kui ainult kemoterapia puhul. Kuid ritüksimabi ja kemoterapiat saanud patsientidel täheldatud neutropeenia suurem esinemissagedus ei olnud seotud infektsioonide ja infestatsioonide suurema esinemissagedusega võrreldes ainult kemoterapiat saanud patsientidega. Uuringud eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel on kindlaks teinud, et kuni 25%-l R-FC ravi saanud patsientidest oli neutropeenia pikaajaline (defineeritakse kui neutrofiilide arvu püsivust alla  $1 \times 10^9/l$  24. ja 42. päeva vahemikus pärast viimast annust) või tekkis hiljem (defineeritakse kui neutrofiilide arvu alla  $1 \times 10^9/l$  hiljem kui 42 päeva pärast viimast annust patsientidel, kellel ei olnud eelnevalt pikaajalist neutropeeniat või kellel neutrofiilide arv taastus enne 42. päeva) pärast ravi ritüksimabi pluss FC-ga. Aneemia esinemissageduse osas erinevused puudusid. Kirjeldatud on mõningaid hilist tüüpi

neutropeenia juhtusid, mis ilmnesid rohkem kui neli nädalat pärast rituksimabi viimast infusiooni. Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi uuringus esines Binet C-stadiumi patsientidel rohkem kõrvaltoimeid R-FC kui FC rühmas (R-FC 83% vs. FC 71%). Retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus kirjeldati 3./4. astme trombotsütopeeniat 11% patsientidest R-FC grupis ja 9% patsientidest FC grupis.

Rituksimabi uuringutes Waldenströmi makroglobulineemiaga patsientidel on ravi alustamise järgselt täheldatud IgM sisalduse mööduvat suurenemist seerumis, mis võib olla seotud hüperviskoossuse ja sellega kaasnevate sümptomitega. Mööduv IgM sisalduse suurenemine taandus tavaliselt vähemalt ravieelse väärtuseni 4 kuu jooksul.

#### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Rituksimabi monoterapia kliinilistes uuringutes kirjeldati kardiovaskulaarseid reaktsioone 18,8% patsientidest ning kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonid olid hüpotensioon ja hüpertensioon. Infusiooni ajal kirjeldati 3. või 4. raskusastme südame rütmihäireid (sh ventrikulaarne ja supraventrikulaarne tahhükardia) ja stenokardiat. Säilitusravi ajal oli 3./4. raskusastme südame häirete esinemissagedus võrreldav rituksimabi ja vaatlusrühma patsientidel. Südame häireid kirjeldati tõsiste kõrvaltoimetena (sh kodade virvendus, müokardiinfarkt, vasaku vatsakese puudulikkus, müokardi isheemia) 3% rituksimabiga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga vaatlusrühmas. Uuringutes, kus hinnati rituksimabi kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3. ja 4. raskusastme südame rütmihäirete, peamiselt supraventrikulaarsete arütmiate (nagu tahhükardia ja kodade laperduse/virvenduse) esinemissagedus suurem R-CHOP rühmas (14 patsienti, 6,9%) võrreldes CHOP rühmaga (3 patsienti, 1,5%). Kõik need rütmihäired tekkisid kas rituksimabi infusiooni foonil või olid seotud soodustavate seisunditega, nagu palavik, infektsioon, äge müokardiinfarkt või olemasolev respiratoorne ja kardiovaskulaarne haigus. Muude 3. ja 4. raskusastme südame häirete (sh südamepuudulikkuse, müokardi haiguse ja koronaartõve ilmingute) esinemissagedus ei erinenud R-CHOP ja CHOP rühmas. KLL puhul oli 3. või 4. raskusastme südame häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 3% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (4% R-FC, 4% FC).

#### *Respiratoorne süsteem*

Kirjeldatud on interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

#### *Närvisüsteemi häired*

Raviperioodi jooksul (induktsioonravi faas sisaldas R-CHOP ravi kõige rohkem kaheksa tsükli puhul) tekkisid neljal R-CHOP ravi saanud patsiendil (2%), kellel kõigil esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid, esimese ravitsükli ajal trombemboolsed tserebrovaskulaarsed tüsistused. Muude trombemboolsete tüsistuste esinemissageduse osas puudus erinevus ravirühmade vahel. Kolmel CHOP rühma patsiendil (1,5%) tekkisid aga tserebrovaskulaarsed tüsistused, mis kõik ilmnesid jälgimisperioodi jooksul. KLL puhul oli 3. või 4. raskusastme närvisüsteemi häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 4% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (3% R-FC, 3% FC).

Kirjeldatud on pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju piltdiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunsupressiivne ravi ja/või kemoterapia.

#### *Seedetrakti häired*

Rituksimabi mitte-Hodgkini lümfoomi raviks saanud patsientidel on täheldatud seedetrakti perforatsiooni teket, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Enamikel nimetatud juhtudel manustati rituksimabi koos kemoterapiaga.

### *IgG tase*

Retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi rituksimabi säilitusravi hindavas kliinilises uuringus oli pärast induktsioonravi keskmine IgG tase madalam normivahemiku alumisest piirist (< 7 g/l) nii vaatlus- kui rituksimabi rühmas. Vaatlusrühmas suurenes keskmine IgG tase seejärel üle normivahemiku alampiiri, kuid püsis rituksimabi ravi jooksul muutumatuna. Rituksimabi rühmas oli 2-aastase raviperioodi jooksul normivahemiku alumisest piirist madalama IgG tasemega patsiente 60%, vaatlusrühmas see protsent vähenes (36% kahe aasta möödudes).

Rituksimabiga ravitud lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat, mis mõningatel juhtudel on raske ja vajab pikaajalist immunoglobuliin-asendusravi. Pikaajalise B-rakkude arvu languse tagajärjed lastel on teadmata.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

### *Patsientide erirühmad – rituksimabi monoteeraapia*

Eakad ( $\geq 65$ -aastased):

Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane eakatel ja noorematel patsientidel (< 65-aastased).

### *Laialt levinud haigus*

Ulatusliku haigusega patsientidel esines 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid rohkem kui ulatusliku haiguseeta patsientidel (25,6% vs. 15,4%). Igasuguse raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli nendes kahes rühmas sarnane.

### *Kordusravi*

Kordusravi saanud patsientide puhul kirjeldatud kõrvaltoimete esinemine oli võrreldav rituksimabi ravi esmakordselt saanud patsientidega (kõik raskusastmed ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimed).

### *Patsientide alarühmad – rituksimabi kombinatsioonravi*

Eakad ( $\geq 65$ -aastased)

Eakatel ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientidel oli nooremate (< 65-aastaste) patsientidega võrreldes suurem 3./4. astme vere ja lümfisüsteemi kõrvaltoimete esinemissagedus.

### DLBCL/BL/BAL/BLL ravikogemus lastel

#### *Ohutusandmete kokkuvõte*

Eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel (vanuses  $\geq 6$  kuud kuni < 18 aastat) läbi viidud mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus manustati *Lymphome Malin B* (LMB) kemoteeraapiat koos rituksimabiga või ilma.

Rituksimabi sai kokku 309 last, kes kaasati ohutusanalüüsi populatsiooni. Lastele, kes randomiseeriti saama LMB kemoteeraapiat koos rituksimabiga või kes kaasati uuringu ühe haruga ossa, manustati rituksimabi annuses 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta ja nad said kokku kuus rituksimabi intravenoosset infusiooni (kaks kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal LMB skeemi järgi).

Rituksimabi ohutusprofiil eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel (vanuses  $\geq 6$  kuud kuni < 18 aastat) oli kõrvaltoimete tüübi, olemuse ja raskuse poolest üldiselt kooskõlas NHL ja KLL täiskasvanud patsientide teadaoleva ohutusprofiiliga. Rituksimabi lisamine kemoteeraapiale viis teatud kõrvaltoimete, kaasa arvatud infektsioonide (sealhulgas sepsis) riski suurenemiseni võrreldes ainult kemoteeraapiaga.

### Reumatoidartriidi ravikogemus

### Ohutusandmete kokkuvõte

Ritüksimabi üldine ohutusprofiil reumatoidartriidi korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel ja turuletulekujärgsel perioodil saadud andmetel.

Ritüksimabi ohutusprofiil raske reumatoidartriidiga (RA) patsientidel on kokku võetud järgnevas lõikudes. Kliinilistes uuringutes sai vähemalt ühe ravikuuri üle 3100 patsiendi, keda jälgiti 6 kuu kuni enam kui 5 aasta jooksul; ligikaudu 2400 patsienti said kaks või enam ravikuuri, nendest üle 1000 said 5 või enam ravikuuri. Turuletulekujärgsel perioodil kogutud ohutusandmed näitavad ritüksimabi kliinilistes uuringutes täheldatu põhjal oodatavat kõrvaltoimete profiili (vt lõik 4.4).

Patsiendid said kahepäevase intervalliga 2 x 1000 mg ritüksimabi lisaks metotreksaadile (10...25 mg nädalas). Ritüksimabi infusioonid järgnesid 100 mg metüülprednisolooni veeniinfusioonile; lisaks said patsiendid 15 päeva jooksul ravi suukaudse prednisolooniga.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja väga harv ( $< 1/10\,000$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis loeti tingituks ritüksimabi manustamisest, olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide üldine esinemissagedus kliinilistes uuringutes oli 23% esimese infusiooni puhul ning see vähenes järgnevatel infusioonide puhul. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone esines aeg-ajalt (0,5% patsientidest) ning neid täheldati peamiselt esimese ravikuuri puhul. Lisaks reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes täheldatud ritüksimabi kõrvaltoimetele on turuletulekujärgsel perioodil kirjeldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.4) ja seerumtõve sarnast reaktsiooni.

**Tabel 4 Kokkuvõtte kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil kirjeldatud kõrvaltoimetest, mida esines ritüksimabi saanud reumatoidartriidiga patsientidel**

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioonid	bronhiit, sinusiit, gastroenteriit, <i>tinea pedis</i>			PML, B-hepatiidi reaktiveerumine
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		neutropeenia <sup>1</sup>		hülist tüüpi neutropeenia <sup>2</sup>	seerumtõve taoline reaktsioon
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	<sup>3</sup> Infusiooniga seotud reaktsioonid		<sup>3</sup> Infusiooniga seotud reaktsioonid		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	(hüpertensioon, iiveldus, lööve, palavik, sügelus, urtikaaria, kurguärritus, kuumahood, hüpotensioon, nohu, külmavärinad, tahhükardia, väsimus, suu-neelu valu, perifeersed tursed, erüteem)		(generaliseerunud turse, bronhospasm, vilisev hingamine, kõriturse, angioneurootiline turse, üldine sügelus, anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon)		

<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		hüperkolesteroleemia			
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		depressioon, ärevus			
<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu	paresteesia, migreen, pearinglus, istmikunärvi valu			
<b>Südame häired</b>				stenokardia, kodade virvendusarütmia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt	kodade laperdusarütmia
<b>Seedetrakti häired</b>		düspepsia, kõhulahtisus, gastroösofageaalne refluks, suuhaavandid, ülakõhuvalu			
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		alopeetsia			toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyelli sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>5</sup>
<b>Lihaste ja luustiku kahjustused</b>		liigesevalu / lihas-skeleti valu, osteoartriit, bursiit			
<b>Uuringud</b>	IgM taseme langus <sup>4</sup>	IgG taseme langus <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Esinemissageduse kategooria on saadud kliinilistes uuringutes rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud laboratoorsete väärtuste põhjal.

<sup>2</sup> Esinemissageduse kategooria on saadud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

<sup>3</sup> Infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud reaktsioonid. Vt ka infusiooniga seotud reaktsioonid allpool. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida ülitundlikkuse ja/või toimemehhanismi tõttu.

<sup>4</sup> Sisaldab rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud tähelepanekuid.

<sup>5</sup> Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

### *Korduvad ravikuurid*

Korduvad ravikuurid on seotud sarnase kõrvaltoimete profiiliga nagu esimene manustamine. Kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus pärast rituksimabi esimest manustamist oli suurim esimesel kuuel kuul ning vähenes seejärel. See on peamiselt seletatav infusiooniga seotud reaktsioonide (kõige sagedasemad esimese ravikuuri ajal), RA ägenemise ja infektsioonidega, mida kõike esines sagedamini esimesel kuuel ravikuul.

### *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

#### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kliinilistes uuringutes olid rituksimabi manustamise järgselt kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed infusiooniga seotud reaktsioonid (vt tabel 4). 3189 rituksimabiga ravitud patsiendi seas esines 1135-l (36%) vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon, 733-l patsiendil 3189-st (23%) tekkis infusiooniga seotud reaktsioon rituksimabi esimese manustamise esimese infusiooni järgselt. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus vähenes järgnevate infusioonide puhul. Kliinilistes uuringutes tekkis vähem kui 1%-l (17/3189) patsientidest tõsine infusiooniga seotud reaktsioon. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud ühtegi CTC 4. raskusastme infusiooniga seotud reaktsiooni ega infusiooniga seotud reaktsioonidest tingitud surmajuhtumeid. CTC 3. raskusastme kõrvaltoimete ja ravi lõpetamist vajanud infusiooniga seotud reaktsioonide osakaal vähenes iga ravikuuriga ning oli harv alates kolmandast ravikuurist. Premedikatsioon intravenoosse glükokortikoidiga vähendas oluliselt infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust ja raskust (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud surmaga lõppenud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest.

Uuringus, mis oli kavandatud hindama kiirema rituksimabi infusiooni ohutust reumatoidartriidiga patsientidel, lubati 2 tundi kestvat rituksimabi veeniinfusiooni manustada keskmise raskusega kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsientidele, kellel ei esinenud esimese uuritud infusiooni ajal või

24 tunni jooksul pärast seda tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone. Uuringuga ei saanud liituda patsiendid, kellel oli varem esinenud tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone reumatoidartriidi bioloogilise ravi suhtes. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus, iseloom ja raskus olid kooskõlas varem täheldatuga. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldatud.

#### *Infektsioonid*

Rituksimabiga ravitud patsientidel oli infektsioonide üldine esinemissagedus ligikaudu 94 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Infektsioonid olid valdavalt kerged kuni mõõdukad ning nende näol oli tegemist peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonide ja kuseteede infektsioonidega. Tõsiste või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide esinemissagedus oli ligikaudu 4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus ei suurenenud oluliselt rituksimabi korduvate ravikuuride järgselt. Kliinilistes uuringutes on alumiste hingamisteede infektsioone (sh pneumooniat) kirjeldatud sarnase esinemissagedusega rituksimabi ravi gruppides kontrollgruppidega võrreldes.

Rituksimabi kasutamisel autoimmuunhaiguste raviks on kirjeldatud surmaga lõppenud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtusid. See hõlmab ravimi kasutamist reumatoidartriidi ja registreeritud näidustuste väliselt teiste autoimmuunhaiguste (sh süsteemse erütematoosse luupuse [SLE] ja vaskuliidi) raviks.

Rituksimabi kombinatsioonis tsütotoksilise kemoterapiaga saanud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktiveerumise juhtusid (vt mitte-Hodgkini lümfoom). B-hepatiidi infektsiooni reaktiveerumist on väga harva kirjeldatud ka rituksimabi saanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Tõsiseid südame kõrvaltoimeid kirjeldati sagedusega 1,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta rituksimabiga ravitud patsientidel ja 1,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta platseebot saanud patsientidel. Südame kõrvaltoimetega (kõik või tõsised) patsientide osakaal ei suurenenud korduvate ravikuuride puhul.

#### *Närvisüsteemi kõrvaltoimed*

Kirjeldatud on pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju pildidiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunsupressiivne ravi ja/või kemoterapia.

#### *Neutropeenia*

Rituksimabi ravi puhul on täheldatud neutropeenia juhtusid, millest enamus olid mööduvad ning kerge või keskmise raskusega. Neutropeenia võib tekkida mitu kuud pärast rituksimabi manustamist (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute platseebokontrolliga perioodide jooksul tekkis raske neutropeenia 0,94%-l (13/1382) rituksimabiga ravitud patsientidest ning 0,27%-l (2/731) platseeboravi saanud patsientidest.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud neutropeenia juhtudest, sealhulgas rasket hilise tekkega ja püsivast neutropeeniast, mida mõnedel juhtudel seostati surmaga lõppenud infektsioonidega.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

#### *Laboratoorsed kõrvalekalded*

Rituksimabiga ravitud reumatoidartriidi haigetel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat (normivahemiku alumisest piirist madalamat IgG või IgM taset). IgG või IgM taseme languse järgselt

ei täheldatud infektsioonide üldiselt või raskete infektsioonide esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.4).

Rituksimabiga ravitud lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat, mis mõningatel juhtudel on raske ja vajab pikaajalist immunoglobuliin-asendusravi. Pikaajalise B-rakkude arvu languse tagajärjed lastel on teadmata.

Granulomatoosse polüangiidi (GPA) ja mikrokoopilise polüangiidi (MPA) korral saadud andmed

*Remissiooni induktsioon täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 1)*

GPA/MPA uuringus 1 said 99 täiskasvanud patsienti GPA ja MPA remissiooni induktsiooniks ravi rituksimabi (375 mg/m<sup>2</sup> üks kord nädalas 4 nädala jooksul) ja glükokortikoididega (vt lõik 5.1).

Tabelis 5 on loetletud kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus rituksimabi grupis oli ≥ 5% ja suurem kui võrdlusravimi rühmas.

**Tabel 5 6. kuul kirjeldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus GPA/MPA uuringus 1 rituksimabi saanud täiskasvanud patsientide seas oli ≥ 5% ja suurem kui võrdlusravimi grupis**

MedDRA organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Rituksimab (n = 99)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Kuseteede infektsioon	7%
Bronhiit	5%
<i>Herpes zoster</i>	5%
Nasofarüngiit	5%
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Trombotsütopeenia	7%
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Tsütokiini vabanemise sündroom	5%
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Hüperkaleemia	5%
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Unetus	14%
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Pearinglus	10%
Treemor	10%
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Hüpertensioon	12%
Õhetus	5%
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Köha	12%
Hingeldus	11%
Ninaverejooks	11%
Ninakinnisus	6%
<b>Seedetrakti häired</b>	
Kõhulahtisus	18%
Düspepsia	6%
Kõhukinnisus	5%
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Akne	7%
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Lihasspasmid	18%
Liigesvalu	15%
Seljavalu	10%



MedDRA organsüsteemi klass	Rituksimab (n = 99)
<b>Kõrvaltoime</b>	
Lihasnõrkus	5%
Skeletilihaste valu	5%
Valu jäsemetes	5%
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Perifeersed tursed	16%
<b>Uuringud</b>	
Hemoglobiinisalduse langus	6%

Säilitusravi täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 2)

GPA/MPA uuringus 2 said kokku 57 raske ägeda GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsienti ravi rituksimabiga remissiooni säilitamiseks (vt lõik 5.1).

**Tabel 6 Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus GPA/MPA uuringus 2 rituksimabi saanud täiskasvanud patsientide seas oli  $\geq 5\%$  ja suurem kui võrdlusravimi rühmas**

MedDRA organsüsteemi klass	Rituksimab (n=57)
<b>Kõrvaltoime</b>	
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Bronhiit	14%
Riniit	5%
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Püreeksia	9%
Gripitaoline haigus	5%
Perifeersed tursed	5%
<b>Seedetrakti häired</b>	
Kõhulahtisus	7%
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Düspnoe	9%
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	
Infusiooniga seotud reaktsioonid <sup>1</sup>	12%

<sup>1</sup> Üksikasjalik teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta on toodud valitud kõrvaltoimete kirjelduselõigis.

Üldine ohutusprofiil oli kooskõlas rituksimabi heaks kiidetud autoimmuunsete näidustuste, sealhulgas GPA ja MPA korral hästi tõestatud ohutusprofiiliga. Kokku 4%-l rituksimabi rühma patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravi lõpetada. Enamik rituksimabi rühmas täheldatud kõrvaltoimeid olid kerge või mõõduka raskusega. Ühelgi rituksimabi rühma patsiendil ei esinenud surmaga lõppenud kõrvaltoimeid.

Kõige sagedamini kirjeldatud juhtumid, mis loeti kõrvaltoimeteks, olid infusiooniga seotud reaktsioonid ja infektsioonid.

Pikaajaline järelkontroll (GPA/MPA uuring 3)

Pikaajalises ohutuse vaatlusuurings said 97 GPA ja MPA patsienti ravi rituksimabiga (keskmiselt 8 infusiooni [vahemik 1...28]) kuni 4 aastat vastavalt raviarsti tavapraktikale ja äranägemisele. Üldine ohutusprofiil oli kooskõlas rituksimabi RA ja GPA ja MPA korral hästi tõestatud ohutusprofiiliga ning uutest kõrvaltoimetest ei teatatud.

### *Lapsed*

Ühe uuringurühmaga avatud uuringus osales 25 raske ägeda GPA või MPA-ga patsienti. Kogu uuringuperiood koosnes 6-kuulisest remissiooni induktsiooni faasist koos minimaalselt 18-kuulise järelkontrolliga, kokku kuni 4,5 aastat. Järelkontrolli faasi jooksul manustati rituksimabi uuringuarsti äranägemisel (17 patsienti 25-st sai täiendavat ravi rituksimabiga). Lubatud oli samaaegne ravi teiste immunosupressantidega (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimeteks loeti soovimatud toimed, mille esinemissagedus oli  $\geq 10\%$ . Nendeks olid: infektsioonid (17 patsiendil [68%] remissiooni induktsiooni faasis; 23 patsiendil [92%] kogu uuringuperioodil), infusiooniga seotud reaktsioonid (15 patsiendil [60%] remissiooni induktsiooni faasis; 17 patsiendil [68%] kogu uuringuperioodil) ja iiveldus (4 patsiendil [16%] remissiooni induktsiooni faasis; 5 patsiendil [20%] kogu uuringuperioodil).

Kogu uuringuperioodi jooksul oli rituksimabi ohutusprofiil kooskõlas remissiooni induktsiooni faasi kirjeldatuga.

Ritüksimabi ohutusprofiil GPA või MPA-ga lastel oli tüübilt, olemuselt ja raskuselt kooskõlas heaks kiidetud autoimmuunsetel näidustustel, sh GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidel täheldatud teadaoleva ohutusprofiiliga.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

GPA/MPA uuringus 1 (täiskasvanute remissiooni induktsiooni uuring) defineeriti infusiooniga seotud reaktsiooni kui mis tahes kõrvaltoimet, mis tekib 24 tunni jooksul pärast infusiooni ja mis loeti uurijate poolt infusiooniga seotuks. 99 patsiendist, kes said ravi ritüksimabiga ja 12%-l (12%) tekkis vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Kõikide infusiooniga seotud reaktsioonide CTC raskusaste oli 1 või 2. Kõige sagedamad infusiooniga seotud reaktsioonid olid tsütokiini vabanemise sündroom, õhetus, kurguärritus ja treemor. Ritüksimabi manustati kombinatsioonis intravenoosete glükokortikoididega, mis võivad vähendada nende reaktsioonide esinemissagedust ja raskust.

GPA/MPA uuringus 2 (täiskasvanute säilitusravi uuring) tekkis 12%-l (7/57) ritüksimabi rühma patsientidest vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite esinemissagedus oli suurim esimese infusiooni ajal või pärast seda (9%) ning vähenes järgnevate infusioonide puhul (< 4%).

Kliinilises uuringus, kus osalesid GPA või MPA-ga lapsed, täheldati infusiooniga seotud reaktsioone peamiselt esimese infusiooni puhul (8 patsiendil [32%]) ja nende esinemissagedus vähenes aja jooksul ritüksimabi infusioonide arvu kasvades (20%-l teise infusiooni, 12%-l kolmanda infusiooni ja 8%-l neljanda infusiooni puhul). Kõige sagedasemad remissiooni induktsiooni faasis kirjeldatud infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid olid: peavalu, lööve, rinorröa ja palavik (iga sümptomi esinemissagedus 8%). Infusiooniga seotud reaktsioonide puhul täheldatud sümptomid olid sarnased ritüksimabiga ravitud GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidel teatatud sümptomitega. Enamik olid 1. või 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonid, samuti täheldati kahte mittetõsist 3. raskusastme infusiooniga seotud reaktsiooni; 4. või 5. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonidest ei teatatud. Ühel patsiendil tekkis üks tõsine 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioon (generaliseerunud turse, mis raviga taandus) (vt lõik 4.4).

#### *Infektsioonid*

GPA/MPA uuringus 1 oli infektsioonide üldine esinemissagedus 6 kuu möödudes ligikaudu 237 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 197...285). Infektsioonid olid enamasti kerged või keskmise raskusega ning nendeks olid peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonid, *herpes zoster* ja kuseteede infektsioonid.

Rasketel infektsioonide esinemissagedus oli ligikaudu 25 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Ritüksimabi grupis kõige sagedamini kirjeldatud raske infektsioon oli pneumoonia esinemissagedusega 4%.

GPA/MPA uuringus 2 tekkisid infektsioonid 53%-l (30/57) rituksimabi rühma patsientidest. Erineva raskusastme infektsioonide esinemissagedus oli rühmade vahel sarnane. Infektsioonid olid valdavalt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedasemad rituksimabi rühmas täheldatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, gastroenteriit, kuseteede infektsioonid ja vöötohatis. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane (ligikaudu 12%). Rituksimabi rühmas kõige sagedamini kirjeldatud raske infektsioon oli kerge või mõõdukas bronhiit.

Raske ägeda GPA ja MPA-ga laste kliinilises uuringus olid 91% teatatud infektsioonidest mittetõsised ning 90% kerged kuni mõõdukad.

Kõige sagedamad infektsioonid kogu uuringuperioodil olid järgmised: ülemiste hingamisteede infektsioonid (48%), gripp (24%), konjunktiivit (20%), nasofarüingiit (20%), alumiste hingamisteede infektsioonid (16%), sinusiit (16%), ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonid (16%), kõrvapõletik (12%), gastroenteriit (12%), farüingiit (12%), kuseteede infektsioon (12%). Tõsisest infektsioonidest teatati 7 patsiendil (28%) ning nendest kõige sagedasemad olid gripp (2 patsiendil [8%]) ja alumiste hingamisteede infektsioon (2 patsiendil [8%]).

#### *Pahaloomulised kasvaja*

GPA/MPA uuringus 1 oli uuringu lõppemise kuupäeval (mil viimane patsient oli läbinud järelkontrolli perioodi) rituksimabiga ravitud GPA ja MPA patsientide seas pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus 2,00 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Standardiseeritud esinemissageduste suhte põhjal tundub pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus olevat sarnane neutrofiilide tsütoplasma vastaste antikehadega (ANCA) seotud vaskuliidiga patsientidel eelnevalt kirjeldatuga.

Laste kliinilises uuringus ei teatatud pahaloomulistest kasvajatest kuni 54-kuulise järelkontrolli perioodi jooksul.

#### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

GPA/MPA uuringus 1 oli südame häirete esinemissagedus 6 kuu möödudes ligikaudu 273 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 149...470). Raskete südame häirete esinemissagedus oli 2,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 3...15). Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid tahhükardia (4%) ja kodade virvendusarütmia (3%) (vt lõik 4.4).

#### *Närvisüsteemi kõrvaltoimed*

Autoimmuunhaiguste puhul on kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) juhtusid. Nähtudeks ja sümptomiteks olid nägemishäired, peavalu, krampid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju pildidiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immunosupressiivne ravi ja/või kemoterapia.

#### *B-hepatiidi reaktiveerumine*

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud rituksimabi saanud granulomatoosse polüangiidi ja mikroskoopilise polüangiidiga patsientide seas väikesel arvul B-hepatiidi reaktiveerumise juhtusid, millest mõned on lõppenud surmaga.

#### *Hüpopogmaglobulineemia*

Rituksimabiga ravitud GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsientidel ja lastel on täheldatud hüpopogmaglobulineemiat (IgA, IgG või IgM normivahemikust madalamat taset).

GPA/MPA uuringus 1 täheldati 6 kuu möödudes rituksimabi grupis 27%-l, 58%-l ja 51%-l uuringueelselt normaalse immunoglobuliinide tasemega patsientidest vastavalt IgA, IgG või IgM madalat taset võrreldes väärtustega 25%, 50% ja 46% tsüklofosfamiidi grupis. Madala IgA, IgG või IgM taseme korral ei suurenenud infektsioonide üldine esinemissagedus ega raskete infektsioonide esinemissagedus.

GPA/MPA uuringus 2 ei täheldatud kogu uuringu jooksul kliiniliselt olulisi erinevusi kahe ravirühma vahel või immunoglobuliinide üldise taseme, IgG, IgM või IgA taseme langust.

Laste kliinilises uuringus tekkis kogu uuringuperioodi jooksul hüpogammaglobulineemia 3 patsiendil 25-st (12%), 18 patsiendil (72%) esines pikaajaliselt (määratleti kui normivahemiku alampiirist madalamat Ig taset vähemalt 4 kuu vältel) madal IgG tase (kellest 15 patsiendil esines pikaajaliselt ka madal IgM tase). Kolm patsienti said ravi intravenoosse immunoglobuliiniga (i.v. Ig). Piiratud andmete põhjal ei saa teha kindlaid järeldusi selle kohta, kas pikaajaliselt madal IgG ja IgM tase viis raskete infektsioonide suurenenu tekkeriskini nendel patsientidel. Pikaajalise B-rakkude arvu languse tagajärjed lastel on teadmata.

#### *Neutropeenia*

GPA/MPA uuringus 1 tekkis CTC 3. või suurema raskusastme neutropeenia 24%-l patsientidest rituksimabi grupis (üks ravikuur) ja 23%-l tsüklofosfamiidi grupis. Neutropeeniat ei seostatud raskete infektsioonide esinemissageduse täheldatud tõusuga rituksimabiga ravitud patsientide seas.

GPA/MPA uuringus 2 oli erineva raskusastme neutropeenia esinemissagedus rituksimabiga ravitud patsientide seas 0% ja asatiopriiniga ravitud patsientide seas 5%.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on kirjeldatud toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevens-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

#### *Pemphigus vulgaris*'e ravikogemus

#### *Ohutusandmete kokkuvõte PV uuringus 1 (uuring ML22196) ja PV uuringus 2 (uuring WA29330)*

Ritüksimabi ohutusprofiili selle kasutamisel kombinatsioonis lühiajalise väikeses annuses glükokortikoidraviga *pemphigus vulgaris*'e raviks on uuritud III faasi randomiseeritud kontrollitud mitmekeskuselises avatud uuringus *pemphigus*'ega patsientidel, kelle hulka kuulusid 38 ritüksimabi rühma randomiseeritud *pemphigus vulgaris*'ega (PV) patsienti (PV uuring 1). Ritüksimabi rühma randomiseeritud patsiendid said esimese 1000 mg intravenoosse infusiooni 1. uuringupäeval ja teise 1000 mg intravenoosse infusiooni 15. uuringupäeval. 500 mg intravenoossed säilitusannused manustati 12. ja 18. kuul. Retsidiivi korral võisid patsiendid saada 1000 mg i.v. (vt lõik 5.1).

PV uuringus 2, mis oli randomiseeritud topeltpime topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimiga mitmekeskuseline uuring, kus hinnati ritüksimabi efektiivsust ja ohutust võrreldes mükofenolaatmofetiiliga (MMF) suukaudsete kortikosteroididega ravi vajava mõõduka kuni raske PV-ga patsientidel, said 67 PV patsienti ravi ritüksimabiga (esimene 1000 mg i.v. 1. uuringupäeval ja teine 1000 mg i.v. 15. uuringupäeval, mida korrati 24. ja 26. nädalal) kuni 52 nädala jooksul (vt lõik 5.1).

Ritüksimabi ohutusprofiil PV korral oli kooskõlas teiste heaks kiidetud autoimmuunsete näidustuste puhul kindlaks tehtud ohutusprofiiliga.

#### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina PV uuringute 1 ja 2 kohta*

Tabelis 7 on toodud PV uuringutes 1 ja 2 täheldatud kõrvaltoimed. PV uuringus 1 määratleti kõrvaltoimetena kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus ritüksimabiga ravitud PV patsientide seas oli  $\geq 5\%$  ritüksimabi-ravi rühma ja prednisooni standardannuse rühma vahelise esinemissageduse absoluutse erinevusega  $\geq 2\%$  kuni 24. kuuni. Uuringus 1 ei katkestanud ükski patsient ravi kõrvaltoimete tõttu. PV uuringus 2 määratleti kõrvaltoimetena kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus ritüksimabi rühmas oli  $\geq 5\%$  ja mis hinnati raviga seotuks.

**Tabel 7**      **PV uuringus 1 (kuni 24. kuuni) ja PV uuringus 2 (kuni 52. nädalani)**  
**ritüksimabiga ravi saanud *pemphigus vulgaris*'ega patsientidel täheldatud**

### kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Herpesviirusinfektsioon <i>Herpes zoster</i> Suu herpes Konjunktiviit Nasofarüngiit Suuõõne kandidiaas Kuseteede infektsioon
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>		Naha papilloom
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Püsiv depressiivne häire	Depressioon Ärrituvus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Pearinglus
<b>Südame häired</b>		Tahhükardia
<b>Seedetrakti häired</b>		Ülakõhuvalu
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Alopeetsia	Sügelus Urtikaaria Nahakahjustus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Lihaste ja luustiku valu Ligesevalu Seljavalu
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Väsimus Jõuetus Püreeksia
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	Infusiooniga seotud reaktsioonid*	

\*Infusiooniga seotud reaktsioonid PV uuringus 1 hõlmasid sümptomeid, mis koguti järgmisel plaanilisel visiidil pärast igat infusiooni, ning kõrvaltoimeid, mis tekkisid infusiooni päeval või infusioonile järgneval päeval. Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid/eelistatud terminid PV uuringus 1 olid peavalud, külmavärinad, kõrge vererõhk, iiveldus, jõuetus ja valu.

Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid/eelistatud terminid PV uuringus 2 olid düspnoe, erüteem, hüperhidroos, õhetus/kuumahood, hüpotensioon/madal vererõhk ja lööve/sügelev lööve.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

PV uuringus 1 esines infusiooniga seotud reaktsioone sageli (58%). Peaaegu kõik infusiooniga seotud reaktsioonid olid kerged kuni mõõdukad. Patsientide protsent, kellel tekkis infusiooniga seotud reaktsioon, oli esimese, teise, kolmanda ja neljanda infusiooni järgselt vastavalt 29% (11 patsienti), 40% (15 patsienti), 13% (5 patsienti) ja 10% (4 patsienti). Ühelgi patsiendil ei katkestatud ravi infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu. Infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid olid tüübilt ja raskuselt sarnased RA ja GPA/MPA patsientidel täheldatuga.

PV uuringus 2 esines infusiooniga seotud reaktsioone peamiselt esimese infusiooni ajal ja nende esinemissagedus vähenes järgnevate infusioonide puhul: infusiooniga seotud reaktsioone esines 17,9%, 4,5%, 3% ja 3% patsientidest vastavalt esimese, teise, kolmanda ja neljanda infusiooni puhul. 11 patsiendil 15-st tekkis vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon, mille raskusaste oli 1 või 2. 4 patsiendil 15-st teatati  $\geq 3$ . raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis viisid rituksimabiga ravi lõpetamiseni; kolmel patsiendil neljast tekkis tõsine (eluohulik) reaktsioon. Tõsised infusiooniga seotud reaktsioonid tekkisid esimese (2 patsienti) või teise (1 patsient) infusiooni ajal ning taandusid sümptomaatilise raviga.

### *Infektsioonid*

PV uuringus 1 tekkisid raviga seotud infektsioonid rituksimabi rühmas 14 patsiendil (37%) ja prednisooni standardannuse rühmas 15 patsiendil (42%). Rituksimabi rühmas olid kõige sagedasemad infektsioonid *herpes simplex* ja *zoster* infektsioonid, bronhiit, kuseteede infektsioon, seeninfektsioon ja konjunktiviit. Kolmel rituksimabi rühma patsiendil (8%) esines kokku 5 rasket infektsiooni (*Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, infitseerunud tromboos, lüüvahekettapõletik, kopsuinfektsioon, stafülokokk-sepsis); prednisolooni standardannuse rühmas tekkis raske infektsioon (*Pneumocystis jirovecii* pneumoonia) ühel patsiendil (3%).

PV uuringus 2 tekkisid infektsioonid 42-l rituksimabi rühma patsiendil (62,7%). Rituksimabi rühmas kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, suuõõne kandidiaas ja kuseteede infektsioon. Tõsised infektsioonid tekkisid kuuel rituksimabi rühma patsiendil (9%).

### *Laboratoorsed kõrvaltoimed*

PV uuringus 2 tekkis rituksimabi rühmas lümfotsüütide arvu mööduv vähenemine, mis oli tingitud perifeersetest T-rakkude populatsioonide vähenemisest, samuti täheldati infusiooni järgselt väga sageli fosforisalduse mööduvat vähenemist. Need arvati olevat tingitud premedikatsioonina manustatud metüülprednisolooni intravenoosest infusioonist.

PV uuringus 2 täheldati sageli madalat IgG taset ja väga sageli madalat IgM taset; samas ei leidnud tõestust tõsiste infektsioonide riski suurenemine pärast madala IgG või IgM taseme teket.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ritüksimabi intravenoosse ravimvormi soovitatud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Inimestel seni testitud ritüksimabi suurim intravenoosne annus on 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), mida testiti annuse suurendamise uuringus kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel. Täiendavaid ohusignaale ei tuvastatud.

Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud viit ritüksimabi üleannustamise juhtu. Kolme juhuga kõrvaltoimeid ei kaasnud. Kaks kirjeldatud kõrvaltoimet olid gripitaolised sümptomid ritüksimabi 1,8 g annuse manustamisel ja surmaga lõppenud hingamispuudulikkus ritüksimabi 2 g annuse puhul.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC02

Ritemvia on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Ritüksimab seondub spetsiifiliselt transmembraanse antigeeniga. See glükosüleerimata fosfoproteiin, mida nimetatakse CD20-ks, paikneb pre-B-lümfotsüütidel ja küpsetel B-lümfotsüütidel. See antigeen on ekspresseeritud enam kui 95%-l kõikidest B-rakulistest mitte-Hodgkini lümfoomidest.

CD20 on leitud nii normaalsetel kui pahaloomulistel B-rakkudel, kuid mitte kunagi vere tüvirakkudel, pro-B-lümfotsüütidel, normaalsetel vererakkudel või normaalsete kudede rakkudel. Antigeen ei internaliseeru (ei lähe rakku sisse) ega kao raku pinnalt antikehaga seondumisel. CD20 ei ringle vereplasmas vaba antigeenina ja seetõttu ei konkureeri antikehade seondumiskohtadele.

Rituksimabi Fab domeen seondub CD20 antigeeniga B-lümfotsüütidel ja Fc domeen võib mõjutada immuunreaktsioone, mis vahendavad B-rakkude lüüsimist. Efektor-vahendatud raku lüüsi võimalikeks mehhanismideks on komplemendist sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on tingitud C1q seondumisest, ja antikehadest sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on vahendatud ühe või enama granulotsüütide, makrofaagide ja killer-rakkude pinnal paikneva Fcγ retseptori poolt. Samuti on näidatud, et rituksimabi seondumine B-lümfotsüütide pinnal asuvale CD20 antigeenile põhjustab raku surma apoptoosi teel.

Rituksimabi esimese annuse manustamise järgselt langes perifeersete B-rakkude arv alla normi. Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate tõttu ravitud patsientidel hakkas B-rakkude arv taastuma 6 ravikuu jooksul ning üldjuhul normaliseerus 12 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil võib selleks kuluda kauem aega (kuni keskmise 23-kuulise taastumisajani pärast induktsioonravi). Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast kahte 14-päevase intervalliga manustatud 1000 mg rituksimabi infusiooni perifeerse vere B-rakkude arvu kohest langust. Perifeerse vere B-rakkude arv hakkab suurenema alates 24. nädalast ja enamikel patsientidel täheldatakse normaliseerumist 40. nädalaks sõltumata sellest, kas rituksimabi manustati monoteraapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga. Väikesel osal patsientidest tekkis pikaajaline perifeersete B-rakkude arvu vähenemine, mis kestis 2 või enam aastat pärast rituksimabi viimase annuse manustamist. GPA või MPA patsientidel vähenes pärast kahte üks kord nädalas saadud rituksimabi infusiooni annuses 375 mg/m<sup>2</sup> perifeerse vere B-rakkude arv tasemeni < 10 rakku/mikrol ja püsis enamikel patsientidel sellel tasemel kuni 6. kuuni. Enamikel patsientidel (81%) ilmnesisid 12. kuuks B-rakkude arvu taastumise nähud (B-rakkude arv > 10 rakku/mikrol), 18. kuul täheldati seda 87%-l patsientidest.

#### Kliiniline kogemus mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia puhul

##### Folikulaarne lümfoom

###### *Monoteraapia*

Esmakordne ravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas  
Peamises kliinilises uuringus said retsidi veerunud või ravile raskesti alluva madala diferentseerumisastmega või folikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga 166 patsienti 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi veeniinfusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Ravieesmärgil rituksimabi saanud rühmas oli üldine reageerimine ravile 48% (CI<sub>95%</sub> 41%...56%) - 6% täielik ravivastus ja 42% osaline ravivastus. Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 13 kuud. Eriühmade analüüsis oli üldine ravile reageerimine suurem patsientidel IWF histoloogiliste alatüüpidega B, C ja D võrreldes IWF alatüübiga A (58% vs. 12%), samuti patsientidel, kelle suurim haiguskolle oli < 5 cm võrreldes suurima läbimõõduga > 7 cm (53% vs. 38%) ning patsientidel keemiaravile tundliku retsidiiviga keemiaravile resistentse retsidiiviga võrreldes (defineeriti kui retsidiivi kestust < 3 kuu) (50% vs. 22%). Üldine ravile reageerimine eelneva autoloogse luuüdi siirdamisega patsientidel oli 78% võrreldes 43%-ga autoloogse luuüdi siirdamiseta patsientidega. Sugu, vanus, lümfoomi raskusaste, esmane diagnoos, haiguse leviku ulatus, LDH normaalne või kõrge sisaldus seerumis ja lümfoomi olemasolu ekstranodaalsetes elundites ei omanud statistiliselt olulist mõju (Fisheri täpsustest) rituksimabi toimele. Statistiliselt olulist korrelatsiooni täheldati luuüdi haaratuse ja ravimi toime vahel. Luuüdi haaratusega patsientidest reageeris ravimile 40% ja luuüdi haaratuseeta patsientidest 59% (p = 0,0186). Neid uuringutulemusi ei toetanud astmeline logistilise regressiooni analüüs, mille järgi olid prognostilisteks näitajateks järgnevad faktorid: histoloogiline tüüp, bcl-2 positiivsus ravi alustamisel, resistentsus varasemale keemiaravile ja ulatusliku levikuga haigus.

Esmakordne ravi, 8 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Ühe uuringurühmaga mitmekeskuselisest uuringust võtsid osa 37 taastekkinud või keemiaravile resistentse, madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkin lümfoomiga patsienti. Manustati kokku 8 rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 57% (95% usaldusvahemik (CI); 41%...73%; CR 14%, PR 43%). Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 19,4 kuud (vahemikus 5,3...38,9 kuud).

Esmakordne ravi, ulatuslik haigus, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas  
Kolme uuringu ühendatud andmete põhjal said 39 taastekkinud või keemiaravile resistentse, ulatusliku haiguse (üksik lesioon  $\geq 10$  cm), madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkin lümfoomiga patsienti 4 rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 36% (CI<sub>95%</sub> 21%...51%; CR 3%, PR 33%). Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 9,6 kuud (vahemikus 4,5...26,8 kuud).

Kordusravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Ühe uuringurühmaga mitmekeskuselisest uuringust võttis osa 58 patsienti, kellel esines taastekkinud või keemiaravile resistentne madala diferentseerumisastmega või follikulaarne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom ning kelle eelnev ravi rituksimabiga oli olnud tulemuslik. Patsiendid said kordusravina 4 nädala jooksul 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi veeniinfusioonina üks kord nädalas. Kolm patsienti olid enne uuringu alustamist saanud juba 2 rituksimabi ravikuuri ja seega said uuringu käigus kolmanda rituksimabi ravikuuri. Kaks patsienti said ravi ajal kaks kordusravi kuuri. 60 kordusravi puhul oli üldine ravile reageerimine 38% (CI<sub>95%</sub> 26%...51%; 10% CR, 28% PR) ja ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni vastavatel patsientidel oli 17,8 kuud (vahemikus 5,4...26,6). See on hästi võrreldav rituksimabi esmakordse ravi järgselt saavutatud keskmise ajaga haiguse progresseerumiseni (12,4 kuud).

*Esmakordne ravi, kombinatsioon kemoteraapiaga*

Avatud randomiseeritud uuringus osales kokku 322 varem ravi mittesaanud follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes randomiseeriti saama CVP-kemoteraapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiin 1,4 mg/m<sup>2</sup> kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 1. kuni 5. päeval), 8 tsükli iga 3 nädala järel või rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis CVPga (R-CVP). Rituksimabi manustati iga ravitsükli esimesel päeval. Ravi sai ja efektiivsuse suhtes analüüsiti kokku 321 patsienti (162 R-CVP, 159 CVP). Patsientide järelkontrolli mediaan oli 53 kuud. R-CVP oli oluliselt parem CVP ravist esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli aeg ravivastuse kadumiseni (27 kuud vs. 6,6 kuud,  $p < 0,0001$ , logaritmiline astaktest). Ravile allunud tuumoriga (CR, CRu, PR) patsientide osakaal oli oluliselt suurem ( $p < 0,0001$  hii-ruut-test) R-CVP grupis (80,9%) kui CVP grupis (57,2%). R-CVP ravi pikendas CVP-ga võrreldes oluliselt haiguse progresseerumise või surmani kulunud aega, mis oli vastavalt 33,6 kuud ja 14,7 kuud ( $p < 0,0001$ , logaritmiline astaktest). Keskmine ravivastuse kestus R-CVP grupis oli 37,7 kuud ja CVP grupis 13,5 kuud ( $p < 0,0001$ , logaritmiline astaktest).

Ravigruppide vaheline erinevus üldise elulemuse osas oli kliiniliselt oluline ( $p = 0,029$ , keskuse järgi stratifitseeritud logaritmiline astaktest): 53 kuu möödudes oli elulemus R-CVP grupis 80,9% ja CVP grupis 71,1%.

Tulemused kolmest muust randomiseeritud uuringust, kus rituksimabi kasutati kombinatsioonis muu kemoteraapia skeemiga kui CVP (CHOP, MCP, CHVP/alfa-interferoon), on samuti näidanud ravivastuse sageduse, ajast sõltuvate parameetrite ja ka üldise elulemuse olulist paranemist. Kõigi nelja uuringu tähtsaimad tulemused on kokku võetud tabelis 8.

**Tabel 8 Kokkuvõte tähtsaimatest tulemustest, mis saadi neljast III faasi randomiseeritud uuringust, mis hindasid rituksimabi efektiivsust koos erinevate kemoteraapia skeemidega follikulaarse lümfoomi ravis**



Uuring	Ravi, n	Järelkontrolli kestuse mediaan, kuud	Üldine ravivastuse sagedus, %	Täielik ravivastus, %	TTF/PFS/ EFS mediaan kuud	OS sagedused, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP'i mediaan: 14,7 33,6 P < 0,0001	53 kuud 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF'i mediaan: 2,6 aastat Saavutamata p < 0,001	18 kuud 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS'i mediaan: 28,8 Saavutamata p < 0,0001	48 kuud 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS'i mediaan: 36 Saavutamata p < 0,0001	42 kuud 84 91 p = 0,029

EFS – Haigusvaba elulemus

TTP – Aeg haiguse progresseerumise või surmani PFS – Progressioonivaba elulemus

TTF – Aeg ravi efektiivsuse kadumiseni

OS sagedused – elulemuse näitajad analüüside ajal

### Säilitusravi

#### Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus said 1193 eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsienti induktsioonravi skeemi R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) või R-FCM (n = 44) vastavalt uurijate valikule. Kokku 1078 patsienti reageeris induktsioonravile, kellest 1018 randomiseeriti rituksimabi säilitusravi gruppi (n = 505) või vaatlusgruppi (n = 513). Kahe ravigrupi esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. Rituksimabi säilitusravi koosnes ühest rituksimabi infusioonist 375 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta iga 2 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul.

Eelnevalt määratletud esmane analüüs viidi läbi mediaanselt 25-kuulise vaatlusperioodina alates randomiseerimisest. Rituksimabi säilitusravi tulemusena saavutatud esmase tulemusnäitaja – uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse (PFS) – kliiniliselt ja statistiliselt oluline paranemine võrreldes vaatlusgrupiga eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidel (tabel 9).

Ritüksimabi säilitusravist saadavat olulist kasu täheldati ka teiseste tulemusnäitajate osas, milleks olid haigusvaba elulemus (EFS), aeg järgmise lümfoomiravini (TNLT), aeg järgmise kemoteraapiani (TNCT) ja üldine ravivastuse määr (ORR) (tabel 9).

Uuringus osalenud patsientide pikendatud järelkontrolli andmed (järelkontrolli mediaan 9 aastat) kinnitasid Ritüksimabi säilitusravi pikaajalist kasu PFS, EFS, TNLT ja TNCT puhul (tabel 9).

**Tabel 9** Ülevaade efektiivsuse tulemustest ritüksimabi säilitus- vs. vaatlusperioodi kohta protokolliga määratud esmanalüüsil ja pärast mediaanselt 9-aastast järelkontrolli (lõplik analüüs)

	Esmane analüüs (mediaan FU: 25 kuud)		Lõplik analüüs (mediaan FU: 9,0 aastat)	
	Vaatlus N=513	Ritüksimab N=505	Vaatlus N=513	Ritüksimab N=505
<b>Esmane efektiivsus</b>				
Progressioonivaba elulemus (mediaan)	NR	NR	4.06 aastat	10.49 aastat
log-rank p-väärtus	<0.0001		<0.0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0.50 (0.39, 0.64)		0.61 (0.52, 0.73)	
riski vähenemine	50%		39%	

<b>Teisene efektiivsus</b>				
Üldine elulemus (mediaan)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-väärtus	0.7246		0.7948	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0.89 (0.45, 1.74)		1.04 (0.77, 1.40)	
riski vähenemine	11%		-6%	
Sündmusvaba elulemus (mediaan)	38 kuud	NR	4.04 aastat	9.25 aastat
log-rank p-väärtus	<0.0001		<0.0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	
riski vähendamine	46%		36%	
TNLT (mediaan)	NR	NR	6.11 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0.0003		<0.0001	
riski suhe (95% CI)	0.61 (0.46, 0.80)		0.66 (0.55, 0.78)	
riski vähenemine	39%		34%	
TNCT (mediaan)	NR	NR	9.32 years	NR
log-rank p-väärtus	0.0011		0.0004	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0.60 (0.44, 0.82)		0.71 (0.59, 0.86)	
riski vähenemine	40%		39%	
Üldine ravivastus *	55%	74%	61%	79%
hii-ruudu p väärtus	<0.0001		<0.0001	
koefitsient (95% CI)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Täielik ravivastus (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
hii-ruudu p väärtus	<0.0001		<0.0001	
Šansside suhe (95% CI)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

\* säilitusravi / vaatluse lõpus; lõplikud analüüsitulemused, mis põhinevad mediaanselt 73-kuulisel järelkontrollil. FU: järelkontroll; NR: ei saavutatud katkestamise ajal, TNCT: aeg järgmise keemiaravini; TNLT: aeg järgmise lümfoomivastase ravini.

Rituksimabi säilitusravi andis püsivat kasu kõikides eelnevalt kindlaksmääratud uuritud alagruppides: sugu (mees, naine), vanus (< 60 aastat, ≥ 60 aastat), FLIPI skoor (≤ 1, 2 või ≥ 3), induktsioonravi (R-CHOP, R-CVP või R-FCM) ning hoolimata induktsioonravi tulemusena saavutatud ravivastuse kvaliteedist (täielik, ebakindel täielik või osaline ravivastus). Säilitusravi tõhusust uurivad analüüsid näitasid vähem väljendunud toimet eakatel patsientidel (> 70 eluaasta), samas oli nende patsientide arv väike.

#### Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus randomiseeriti 465 retsidiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomiga patsienti esimeses etapis saama induktsioonravi skeemi CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon; n = 231) või rituksimabi pluss CHOP (R-CHOP, n = 234). Kahe ravigrupi esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. Kokku 334 induktsioonravi järgselt täieliku või osalise remissiooni saavutanud patsienti randomiseeriti teises etapis rituksimabi säilitusravi gruppi (n = 167) või vaatlusgruppi (n = 167). Rituksimabi säilitusravi koosnes ühest rituksimabi infusioonist annuses 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta iga 3 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kaks aastat.

Lõplik efektiivsuse analüüs hõlmas kõiki patsiente, kes olid randomiseeritud mõlemasse uuringuossa. Pärast keskmist 31-kuulist vaatlusperioodi oli induktsioonifaasi randomiseeritud patsientidel R-CHOP oluliselt parandanud retsidiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomi ravitulemust võrreldes CHOP'iga (vt tabel 10).

**Tabel 10 Induktsioonifaas: ülevaade efektiivsuse tulemustest CHOP vs. R-CHOP (vaatlusperioodi mediaan 31 kuud)**

	CHOP	R-CHOP	p-väärtus	Riski vähenemine <sup>1)</sup>
<b>Esmane efektiivsus</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	NA
CR <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	NA
PR <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	NA

<sup>1)</sup> Tulemused kalkuleeritud riskisuhete järgi

<sup>2)</sup> Uurija poolt hinnatud viimane tuumori ravivastus. „Esmane” statistiline test „ravivastuse” hindamiseks oli trenditest CR versus PR versus ravivastuse puudumine ( $p < 0,0001$ )

Lühendid: NA: puudub; ORR: üldine ravivastuse sagedus; CR: täielik ravivastus; PR: osaline ravivastus

Uuringu säilitusfaasi randomiseeritud patsientidel oli keskmine vaatlusperioodi kestus 28 kuud alates randomiseerimisest. Säilitusravi rituksimabiga viis esmase tulemusnäitaja (PFS: aeg säilitusfaasi randomiseerimisest kuni retsiidivi, haiguse progresseerumise või surmani) kliiniliselt ja statistiliselt olulise paranemiseni võrreldes ainult vaatlusega ( $p < 0,0001$  logaritmiline astaktest). PFS'i mediaan oli 42,2 kuud rituksimabi säilitusravi grupis ja 14,3 kuud vaatlusgrupis. Kasutades Cox'i regressioonianalüüsi, vähenes haiguse progresseerumise või surma risk 61% rituksimabi säilitusravi puhul võrreldes vaatlusega (95% CI; 45%...72%). Kaplan-Meieri järgi hinnatud progressioonivaba elulemus 12. kuul oli 78% rituksimabi säilitusgrupis vs. 57% vaatlusgrupis. Üldise elulemuse analüüs kinnitas rituksimabi säilitusravi olulist paremust vaatluse ees ( $p = 0,0039$  logaritmiline astaktest). Rituksimabi säilitusravi vähendas surma riski 56% (95% CI; 22%...75%).

**Tabel 11 Säilitusfaas: ülevaade efektiivsuse tulemustest rituksimab vs. vaatlus (28-kuuline vaatlusperioodi mediaan)**

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud aja mediaan jahu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	Vaatlus (N = 167)	Ritüksimab (N = 167)	Log-astaktest p väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Üldine elulemus	NR	NR	0,0039	56%
Aeg uue lümfoomiravi alustamiseni	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Haigusvaba elulemus <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
Alagrupi analüüs 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: saavutamata; <sup>a</sup>: kehtib ainult täieliku ravivastuse saavutanud patsientide kohta

Ritüksimabi säilitusravi efektiivsus leidis kinnitust kõigis analüüsitud alagruppides, hoolimata induktsioonravi skeemist (CHOP või R-CHOP) või induktsioonraviga saavutatud ravivastuse kvaliteedist (CR või PR) (tabel 11). Ritüksimabi säilitusravi pikendas oluliselt PFS'i mediaani CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (keskmine PFS 37,5 kuud vs. 11,6 kuud,  $p < 0,0001$ ) ning ka R-CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (PFS'i mediaan 51,9 kuud vs. 22,1 kuud,  $p = 0,0071$ ). Kuigi alagrupid olid väikesed, andis rituksimabi säilitusravi olulise eelise üldise elulemuse osas nii CHOP'ile kui R-CHOP'ile reageerinud patsientidel, kuigi selle tähelepaneku kinnitamiseks on vajalik pikem järelkontroll.

### Difuusne suurearakuline B-lümfotsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Randomiseeritud avatud uuringus said 399 eelneva ravita eakat patsienti (vanus 60...80 aastat), kellel esines difuusne suurearakuline B-lümfoom, kaheksa tsükli CHOP-kemoteraapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiin 1,4 mg/m<sup>2</sup> kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m<sup>2</sup>/päevas 1. kuni 5. päeval) iga 3 nädala järel või raviskeemi rituksimab annuses 375 mg/m<sup>2</sup> pluss CHOP (R-CHOP). Rituksimabi manustati ravitsükli esimesel päeval.

Lõplikusse efektiivsuse analüüsi kaasati kõik randomiseeritud patsiendid (197 CHOP, 202 R-CHOP). Jälgimisperioodi keskmine pikkus oli ligikaudu 31 kuud. Kaks uuringurühma olid hästi kattuvad haiguse tunnuste ja staatuses osas uuringu alustamisel. Lõpliku analüüsi järgi seostati R-CHOP ravi kliiniliselt ja statistiliselt olulise sündmusevaba elulemuse pikenedamisega (esmane efektiivsuse näitaja; sündmusteks olid surm, lümfoomi taasteke või progresseerumine või uue lümfoomivastase ravi kasutusele võtmine) ( $p = 0,0001$ ). Sündmusevaba elulemuse mediaan Kaplan-Meieri järgi oli 35 kuud R-CHOP grupis võrreldes 13 kuuga CHOP grupis, mille järgi vähenes risk 41%. 24 kuu möödumisel oli elulemuse üldnäitaja R-CHOP grupis 68,2% ja CHOPi grupis võrdlusena 57,4%. Edasine analüüs üldise elulemuse kestuse kohta, mida viidi läbi uuringujärgse kontrollina 60 kuu jooksul, kinnitas R-CHOP paremust CHOP raviga võrreldes ( $p = 0,0071$ ). Risk vähenes 32%.

Kõikide sekundaarsete näitajate (vastusreaktsioon ravile, progresseerumise vaba elulemus, haigusevaba elulemus, vastusreaktsiooni kestus) analüüs kinnitas R-CHOP suuremat tõhusust võrreldes CHOP raviga. Üldine vastusreaktsioon pärast 8. tsükli oli 76,2% R-CHOP grupis ja 62,4% CHOP grupis ( $p = 0,0028$ ). Haiguse progresseerumise risk vähenes 46% ja retsidiivi tekke risk 51%. Kõikides patsientide alagruppides (sugu, iga, ea järgi kohandatud IPI (rahvusvaheline prognoosiindeks), staadium Ann Arbori järgi, ECOG, beeta-2-mikroglobuliin, LDH, albumiin, B sümptomid, ulatuslik haigus, ekstranodaalne levik, luuüdi haaratus) riski suhted juhtumivaba elulemuse ja üldise elulemuse osas (R-CHOP võrreldes CHOPiga) olid vastavalt alla 0,83 ja 0,95. R-CHOP ravi seostati näitajate paranemisega nii kõrge kui madala riskiga patsientide seas vastavalt ea järgi kohandatud IPI indeksile.

#### *Kliiniliste laborianalüüside tulemused*

67 uuritud patsiendil ei esinenud inimese hiirevastast antikeha (HAMA). 356-st uuritud patsiendist oli vähem kui 1,1%-l (4 patsiendil) ADA positiivne.

#### Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Kahes avatud randomiseeritud uuringus randomiseeriti kokku 817 eelnevalt ravi mittesaanud ja 552 retsidiiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsienti saama kas FC kemoteraapiat (fludarabiin 25 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 250 mg/m<sup>2</sup>, päevadel 1...3) iga 4 nädala järel 6 tsükli või rituksimabi kombinatsioonis FC-ga (R-FC). Rituksimabi manustati annuses 375 mg/m<sup>2</sup> esimese tsükli jooksul üks päev enne kemoteraapiat ja annuses 500 mg/m<sup>2</sup> iga järgneva ravitsükli 1. päeval. Patsiendid lülitati retsidiiveerunud/refraktaarse KLL uuringust välja, kui neid oli eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega või kui nad olid refraktaarsed (mida defineeriti kui osalise remissiooni mitte saavutamist vähemalt 6 kuuks) fludarabiini või ükskõik millise nukleosiidi analoogi suhtes. Efektiivsust analüüsiti kokku 810 patsiendil (403 R-FC, 407 FC) esmavaliku ravi uuringus (tabel 12a ja tabel 12b) ja 552 patsiendil (276 R-FC, 276 FC) retsidiiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (tabel 13).

Esmavaliku ravi uuringus oli pärast vaatlusperioodi mediaanajaga 48,1 kuud progressioonivaba elulemuse mediaan 55 kuud R-FC rühmas ja 33 kuud FC rühmas ( $p < 0,0001$ , logaritmiline astaktest). Üldise elulemuse analüüs näitas R-FC ravi olulist eelist ainult FC kemoteraapia ees ( $p = 0,0319$ , logaritmiline astaktest) (tabel 12a). Progressioonivaba elulemuse paranemist täheldati järjekindlalt enamikes patsiendi alagruppides, mida analüüsiti uuringueelse haigusrisi järgi (st Binet staadiumid A-C) (tabel 12b).

**Tabel 12a Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi  
Ülevaade efektiivsuse tulemustest rituksimab pluss FC vs. ainult FC kasutamisel –  
vaatlusperioodi mediaanaeg 48,1 kuud**

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud mediaanaeg juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log- astaktest p- väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Üldine elulemus	NR	NR	0,0319	27%
Tüsistuste vaba elulemus	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Ravivastuse sagedus (CR, nPR, või PR)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
CR sagedus	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Ravivastuse kestus*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Haigusvaba elulemus (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Aeg uue ravini	47,2	69,7	< 0,0001	42%

Ravivastuse sagedus ja CR sagedus, mida analüüsiti hii-ruut testi abil. NR: saavutamata; n.a. ei ole asjakohane

\*: kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta

\*\* : kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

**Tabel 12b Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi  
Progressioonivaba elulemuse riskisuhted Binet staadiumi järgi (ITT) –  
vaatlusperioodi mediaanaeg 48,1 kuud**

Progressioonivaba elulemus (PFS)	Patsientide arv		Riskisuhe (95% CI)	p-väärtus (Waldi test, korrigeerimata)
	FC	R-FC		
Binet staadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet staadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet staadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: usaldusvahemik

Retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus oli progressioonivaba elulemuse mediaan (esmane tulemusnäitaja) 30,6 kuud R-FC rühmas ja 20,6 kuud FC rühmas ( $p = 0,0002$ , logaritmiline astaktest). Soodsat toimet progressioonivaba elulemuse osas täheldati peaaegu kõikides patsiendi alagruppides, mida analüüsiti vastavalt ravielsele haigusriskile. R-FC rühmas kirjeldati üldise elulemuse vähest, kuid mitte olulist paranemist FC rühmaga võrreldes.

**Tabel 13 Retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi – ülevaade  
efektiivsuse tulemustest rituksimab pluss FC vs. ainult FC kasutamisel (vaatlusaja  
mediaan 25,3 kuud)**

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud mediaanaeg juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log- astaktest p- väärtus	
Progressioonivaba elulemus (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Üldine elulemus	51,9	NR	0,2874	17%
Tüsistuste vaba elulemus	19,3	28,7	0,0002	36%
Ravivastuse sagedus (CR, nPR, või PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
CR sagedus	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Ravivastuse kestus *	27,6	39,6	0,0252	31%
Haigusvaba elulemus (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Aeg uue KLL ravini	34,2	NR	0,0024	35%

Ravivastuse sagedus ja CR sagedus, mida analüüsiti hii-ruut testi abil. NR: saavutamata; n.a. ei ole asjakohane

\*: kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta

\*\*\*: kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

Tulemused teistest toetavatest uuringutest, kus rituksimabi kasutati kombinatsioonis teiste kemoterapia skeemidega (sh CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiin ja kladrabiin) eelnevalt ravimata ja/või retsidiveerunud/refraktaarse KLL patsientide raviks, on samuti näidanud suurt üldise ravivastuse sagedust koos soodsa toimega progressioonivaba elulemuse sageduse osas, kuigi koos toksilisuse mõõduka suurenemisega (eriti müelotoksilisus). Need uuringud toetavad rituksimabi kasutamist koos igasuguse kemoterapiaga.

Ligikaudu 180-lt eelnevalt rituksimabiga ravitud patsiendilt saadud andmed on näidanud kliinilist kasu (kaasa arvatud täieliku ravivastuse saavutamist) ning toetavad kordusravi rituksimabiga.

### Lapsed

Eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel viidi läbi mitmekeskuseline avatud randomiseeritud uuring, kus *Lymphome Malin B* (LMB) kemoterapiat (kortikosteroidid, vinkristiin, tsüklofosfamiid, suures annuses metotreksaat, tsütarabiin, doksorubitsiin, etoposiid ja intratekaalne kolmikravi [metotreksaat/tsütarabiin/kortikosteroid]) kasutati üksinda või kombinatsioonis rituksimabiga. Kaugelearenenud staadiumit määratletakse kui III staadiumit kõrge LDH tasemega („B-kõrge“) [LDH üle kahe korra kõrgem täiskasvanute normivahemiku ülempiirist (> Nx2)] või mis tahes IV staadiumit või BAL-i. Patsiendid randomiseeriti saama kas LMB kemoterapiat või kuut rituksimabi intravenooset infusiooni annuses 375 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta kombinatsioonis LMB kemoterapiaga (kaks infusiooni kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks infusioon kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal) vastavalt LMB skeemile. Efektiivsusanalüüsidesse kaasati kokku 328 randomiseeritud patsienti, kellest üks alla 3-aastane patsient sai rituksimabi kombinatsioonis LMB kemoterapiaga.

Kaks raviharu (LMB [LMB kemoterapia] ja R-LMB [LMB kemoterapia koos rituksimabiga]) olid ravieelsete tunnuste suhtes hästi tasakaalustatud. Patsientide vanuse mediaan LMB harus oli 7 aastat ja R-LMB harus 8 aastat. Ligikaudu pooled patsiendid kuulusid gruppi B (50,6% LMB harus ja 49,4% R-LMB harus), 39,6% gruppi C1 mõlemas harus ning 9,8% ja 11,0% gruppi C3 vastavalt LMB ja R-LMB harus. Murphy staadiumi määramise süsteemi põhjal oli enamikel patsientidel kas BL-i III staadium (45,7% LMB harus ja 43,3% R-LMB harus) või kesknärvisüsteemi haaratuseta BAL (21,3% LMB harus ja 24,4% R-LMB harus). Vähem kui pooltel patsientidel (45,1% mõlemas harus) esines luuüdi haaratus ja enamikel patsientidel (72,6% LMB harus ja 73,2% R-LMB harus) ei esinenud kesknärvisüsteemi haaratust. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli EFS, kus juhtumit määratleti kui haiguse progresseerumist, retsidiivi, teist pahaloomulist kasvajat, mis tahes põhjusel surma või ravivastuse puudumist, mida tõendas elujõuliste rakkude leid jääkkasvajas pärast teist CYVE kuuri, ükskõik mis esines esimesena. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja CR (täielik remissioon).

Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsi põhjal, mis viidi läbi järelkontrolli mediaaniga ligikaudu 1 aasta, täheldati esmase tulemusnäitaja EFS-i kliiniliselt olulist paranemist, kus 1 aasta EFS-i määr oli 94,2% (95% CI, 88,5%...97,2%) R-LMB harus vs. 81,5% (95% CI, 73,0%...87,8%) LMB harus ning kohandatud Cox'i mudeli riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 0,33 (95% CI, 0,14...0,79). Sellel tulemusel põhineva sõltumatu andmekontrolli kogu (*independent data monitoring committee*, IDMC) soovitusel alusel randomiseerimine peatati ja LMB haru patsientidel lubati üle minna rituksimabi ravile.

Esmastesse efektiivsusanalüüsidesse kaasati 328 randomiseeritud patsienti (järelkontrolli mediaan 3,1 aastat). Tulemused on esitatud tabelis 14.

**Tabel 14 Esmaste efektiivsustulemuste ülevaade (ITT populatsioon)**

Analüüs	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 juhtumit	10 juhtumit

	Ühepoolse logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0006	
	Kohandatud Cox'i mudeli HR 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
<b>3 aasta EFS määr</b>	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
<b>OS</b>	20 surma	8 surma
	Ühepoolse logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0061	
	Kohandatud Cox'i mudeli HR 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
<b>3 aasta OS määr</b>	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
<b>CR määr</b>	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Esmane efektiivsusanalüüs näitas EFS-i kasu rituksimabi lisamisel LMB kemoterapiale võrreldes ainult LMB kemoterapiaga, kus Cox'i regressioonanalüüsist saadud ning rahvusühma, histoloogilise leiu ja ravirühma järgi kohandatud EFS HR oli 0,32 (90% CI 0,17...0,58). Kui kahe ravirühma vahel ei täheldatud CR-i saavutanud patsientide arvu olulisi erinevusi, näitas LMB kemoterapiale rituksimabi lisamisest saadavat kasu ka teisene tulemusnäitaja OS, kus OS HR oli 0,36 (95% CI, 0,16...0,81).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rituksimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral ning sünnist kuni < 6 kuu vanuste laste kohta CD20-positiivse difuusse B-suurrakk lümfoomi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

#### Reumatoidartriidi kliiniline ravikogemus

Ritüksimabi efektiivsust ja ohutust reumatoidartriidi sümptomite vähendamisel patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust TNF-inhibiitorite kasutamisel, demonstreeriti keskses randomiseeritud, kontrolliga, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus (uuring 1).

Uuringus 1 hinnati 517 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ühte või enam TNF inhibiitorit. Sobilikel patsientidel oli aktiivne reumatoidartriit, diagnoositud vastavalt ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumidele. Ritüksimabi manustati kahe veeniinfusioonina 15-päevase vahega. Patsiendid said kombinatsioonis metotreksaadiga 2 x 1000 mg ritüksimabi veeniinfusioonina või platseebot. Kõik patsiendid said samaaegselt 60 mg suukaudset prednisolooni päevadel 2...7 ja 30 mg päevadel 8...14 pärast esimest infusiooni. Esmase tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks ACR20 ravivastuse. Peale 24. nädalat jälgiti patsiente pikaajaliste tulemusnäitajate suhtes, sealhulgas radioloogiline uuring 56. ja 104. nädalal. Selle aja jooksul sai 81% algselt platseebo gruppi kuulunud patsientidest ritüksimabi nädalatel 24...56 vastavalt avatud jätku-uuringu protokollile.

Ritüksimabi uuringud varajases staadiumis artriidiga patsientidel (patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi metotreksaadiga, ja patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi kasutamisel, kuid ei saanud veel ravi TNF-alfa inhibiitoritega) on saavutanud esmased tulemusnäitajad. Ritüksimab ei ole näidustatud nendele patsientidele, kuna ohutusandmed pikaajalise ritüksimabi ravi kohta on ebapiisavad, eriti pahaloomuliste kasvaja ja PML'i tekkeriski osas.

#### *Haiguse aktiivsuse tulemused*

Ritüksimabi kasutamisel kombinatsioonis metotreksaadiga suurenes oluliselt patsientide arv, kes saavutasid ACR skoori vähemalt 20% paranemise võrreldes patsientidega, kes said ainult metotreksaati (tabel 15). Kõikide uuringute lõikes oli ravist saadav kasu sarnane sõltumata vanusest, soost, kehapiinna suuruselt, rassist, eelnevalt kasutatud ravimite arvust või haiguse staatusest.

Kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist täheldati ka ACR ravivastuse kõigi üksikkomponentide osas (valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnang, puude indeks (HAQ), hinnang valule ja C-reaktiivne valk (mg/dl)).

**Tabel 15 Kliinilise ravivastuse tulemused esmase tulemusnäitaja saavutamise ajal uuringus 1 (ITT populatsioon)**

	Tulemus†	Platseebo+MTX	Rituksimab+MTX (2 x 1000 mg)
Uuring 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR ravivastus (hea/keskmise)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS keskmine muutus	-0,34	-1,83**

† Tulemus 24. nädalal

Oluline erinevus platseebo + metotreksaadist esmasel ajamomendil: \*\*\*p ( 0,0001

Rituksimabi ja metotreksaadi kombinatsiooniga ravitud patsiendid saavutasid haiguse aktiivsuse skoori (DAS28) oluliselt suurema vähenemise kui ainult metotreksaadiga ravitud patsiendid (tabel 15). Sarnaselt saavutas kõikides uuringutes hea kuni mõõduka Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) vastuse saavutas oluliselt rohkem rituksimabi ja metotreksaati saanud kui ainult metotreksaadiga ravitud patsiente (tabel 15).

#### Radioloogiline ravivastus

Struktuurset liigesekahjustusi hinnati radioloogiliselt ja väljendati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS) ja selle komponentide (erosiivsuse astme ja liigesepilu kitsenemise skoori) muutusena.

Uuringus 1, kus osalesid patsiendid, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ühte või enam TNF inhibiitorit ning said rituksimabi kombinatsioonis metotreksaadiga, täheldati 56. nädalal oluliselt vähem radioloogilise leiu progresseerumist võrreldes patsientidega, kes said alguses ainult metotreksaati. Alguses ainult metotreksaati saanud patsientidest 81% said rituksimabi abiravimina nädalatel 16...24 või jätku-uuringu raames enne 56. nädalat. Suuremal osal alguses rituksimab/MTX-ravi saanud patsientidest ei leitud ka erosiivsuse progresseerumist 56 nädala jooksul (tabel 16).

**Tabel 16 Radioloogilised tulemused 1 aasta möödudes (mITT populatsioon)**

	Platseebo+MTX	Rituksimab+MTX 2 x 1000 mg
<b>Uuring 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
Keskmine muutus algväärtusest:		
Modifitseeritud Sharpi koguskoor	2,30	1,01*
Erosiivsuse aste	1,32	0,60*
Liigesepilu kitsenemise skoor	0,98	0,41**
Radioloogilise muutuseta patsientide protsent	46%	53%, NS
Erosiivse muutuseta patsientide protsent	52%	60%, NS

150 patsienti, kes randomiseeriti uuringu 1 alguses saama platseebo + MTX ravi, olid esimese aasta möödudes saanud vähemalt ühe RTX + MTX kuuri

\* p < 0,05,

\*\* p < 0,001

Lühend: NS - mitteoluline



Liigesekahjustuse progresseerumise kiiruse pärssimist täheldati ka pikaajaliselt. Radioloogiline analüüs 2 aasta möödudes uuringus 1 näitas struktuurse liigesekahjustuse progresseerumise olulist vähenemist rituksimabi kombinatsioonis metotreksaadiga saanud patsientidel võrreldes ainult metotreksaati saanud patsientidega. Samuti oli 2-aastase perioodi jooksul oluliselt suurem patsientide protsent, kellel ei tekkinud liigesekahjustuse progresseerumist.

#### Füüsilise funktsiooni ja elukvaliteedi tulemused

Puude indeksi (HAQ-DI) ja väsimuse (FACIT-Fatigue) skoori olulist vähenemist täheldati rituksimabiga ravitud patsientidel võrreldes ainult metotreksaati saanud patsientidega. Rituksimabiga ravitud patsientide protsent, kes saavutas HAQ-DI minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (MCID, defineeriti kui individuaalse koguskoori vähenemist > 0,22), olid samuti suurem kui ainult metotreksaati saanud patsientide seas (tabel 17).

Demonstreeriti ka tervisega seotud elukvaliteedi olulist paranemist koos SF-36 füüsilise tervise skoori (PHS) ja vaimse tervise skoori (MHS) olulise paranemisega. Lisaks saavutas oluliselt suurem protsent patsiente nende skooride minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (tabel 17).

**Tabel 17 Füüsilise funktsiooni ja elukvaliteedi tulemused 24. nädalal uuringus 1**

Tulemus†	Platseebo+MTX	Rituksimab+MTX (2 x 1000 mg)
	n = 201	n = 298
HAQ-DI keskmine muutus	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
FACIT-T keskmine muutus	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
SF-36 PHS keskmine muutus	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
SF-36 MHS keskmine muutus	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Tulemus 24. nädalal

Oluline erinevus platseebost esmasel ajamomendil: \*p < 0,05, \*\*p < 0,001 \*\*\*p ≤ 0,0001 MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

#### Efektivsus autoantikehade (RF ja/või anti-CCP) suhtes seropositiivsetel patsientidel

Patsiendid, kes olid seropositiivsed reumatoidfaktori (RF) ja/või anti-CCP (*anti-Cyclic Citrullinated Peptide*) suhtes ning keda raviti rituksimabi ja metotreksaadi kombinatsiooniga, saavutasid parema ravivastuse kui mõlema suhtes negatiivsed patsiendid.

Efektivsuse tulemusi rituksimabiga ravitud patsientidel analüüsiti autoantikehade staatuse alusel enne ravi alustamist. 24. nädalal oli patsientidel, kes olid ravieelselt seropositiivsed RF ja/või anti-CCP suhtes, oluliselt suurem tõenäosus ACR20 ja 50 ravivastuse saavutamiseks võrreldes seronegatiivsete patsientidega (p = 0,0312 ja p = 0,0096) (tabel 18). Need leiud kordusid 48. nädalal, kus seropositiivsus autoantikehade suhtes tõstis ka oluliselt tõenäosust ACR70 saavutamiseks. 48. nädalal oli seropositiivsetel patsientidel 2...3 korda suurem tõenäosus ACR ravivastuse saavutamiseks võrreldes seronegatiivsete patsientidega. Seropositiivsetel patsientidel täheldati ka DAS28-ESR oluliselt suuremat langust seronegatiivsete patsientidega võrreldes (joonis 1).

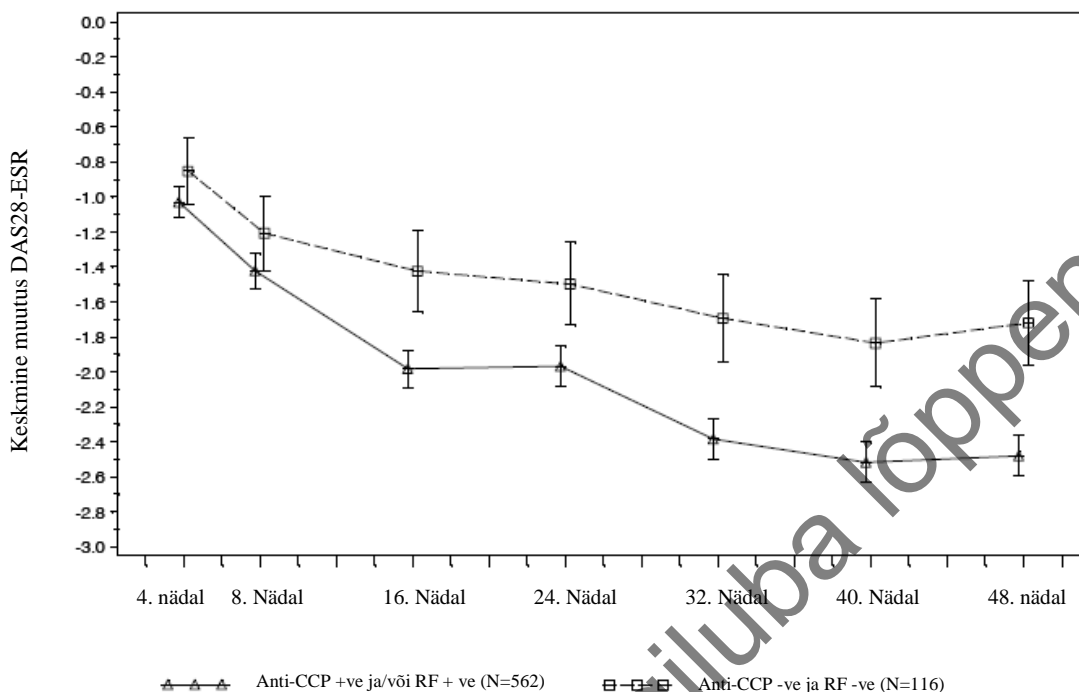
**Tabel 18 Efektivsuse kokkuvõtte ravieelse autoantikehade staatuse järgi**

	Nädal 24		Nädal 48	
	Sero-positiivsed (n = 514)	Sero-negatiivsed (n = 106)	Sero-positiivsed (n = 506)	Sero-negatiivsed (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 vastus (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-ESR keskmine muutus	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Olulisuse taset defineeriti kui \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p < 0,0001$ .

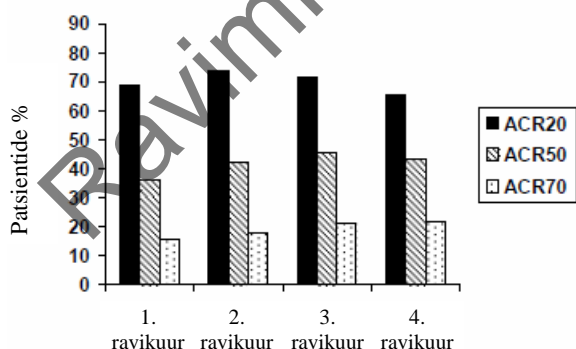
**Joonis 1: DAS28-ESR muutus algväärtusest ravieelse autoantikehade staatus järgi:**



*Pikaajaline efektiivsus korduvate ravikuuride puhul*

Korduvad ravikuurid rituksimabi ja metotreksaadi kombinatsiooniga viisid reumatoidartriidi kliiniliste nähtude ja sümptomite püsiva paranemiseni, mida näitasid ACR, DAS28-ESR ja EULAR vastused, mis ilmsesid kõikides uuritud patsiendigruppides (joonis 2). Täheldati füüsilise funktsiooni püsivat paranemist, mida näitasid HAQ-DI skoor ja HAQ-DI MCID saavutanud patsientide protsent.

**Joonis 2: ACR ravivastused 4 ravikuuri puhul (24 nädalat pärast iga kuuri (patsiendi lõikes, visiidi lõikes) patsientidel, kes ei saavutanud piisavat ravivastust TNF-inhibiitorite kasutamisel (n = 146)**



Kliinilised laboratoorsed leiud

Kliinilistes uuringutes oli rituksimabi ravi järgselt ADA leid positiivne kokku 392/3095 (12,7%) reumatoidartriidiga patsientidest. ADA leid ei olnud enamusel patsientidest seotud kliinilise seisundi halvenemise või järgnevate infusioonide suhtes tekkivate reaktsioonide suurenenud riskiga. ADA

esinemine võib olla seotud infusioon- või allergiliste reaktsioonide süvenemisega pärast järgnevate kuuride teist infusiooni.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rituksimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta autoimmuunse artriidi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

### Kliiniline kogemus granulomatoosse polüangiidi (GPA) ja mikroskoopilise polüangiidi (MPA) puhul

#### Remissiooni induktsioon täiskasvanutel

Aktiivse võrdlusravimiga randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud mitmekeskuselises samaväärsuse uuringus (GPA/MPA uuring 1) osales GPA/MPA uuringus 1 osales aktiivse võrdlusravimiga randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises samaväärsuse uuringus ja sai ravi kokku 197 raske ägeda GPA (75%) ja MPA (24%) patsienti alates 15 aasta vanusest.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas suukaudset tsüklofosfamiidi iga päev (2 mg/kg/päevas) 3...6 kuu jooksul või rituksimabi (375 mg/m<sup>2</sup>) üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Kõik tsüklofosfamiidi grupi patsiendid said järelkontrolli kestel säilitusravi asatiopriiniga. Mõlema grupi patsiendid said intravenooset (i.v.) pulssravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas (või mõnda teist ekvivalentset annuses glükokortikoidi) 1...3 päeva jooksul, millele järgnes suukaudse prednisolooni manustamine (1 mg/kg/päevas, mitte üle 80 mg ööpäevas). Prednisoloonravi pidi olema järk-järgult lõpetatud 6. kuuks pärast uuritava ravi algust.

Esmane tulemusnäitaja oli täieliku remissiooni saavutamine 6. kuul, mida defineeriti kui BVAS/WG (*Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis*, Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor Wegeneri granulomatoosi puhul) skoori 0 ja glükokortikoidravi mitte kasutamist. Ravierinevuse eelnevalt määratletud samaväärsuse piirväärtus oli 20%. Uuringus demonstreeriti rituksimabi ja tsüklofosfamiidi samaväärsust täieliku remissiooni saavutamise osas 6. kuul (tabel 19).

Efektiivsust täheldati nii esmakordselt diagnoositud kui korduva haigusega patsientidel (tabel 20).

**Tabel 19 6. kuuks täieliku remissiooni saavutanud täiskasvanud patsientide protsent (ravikavatsuse alusel teostatud [ITT] analüüsi populatsioon\*)**

	<b>Ritüksimab (n = 99)</b>	<b>Tsüklofosfamiid (n = 98)</b>	<b>Ravierinevus (Ritüksimab - tsüklofosfamiid)</b>
Protsent	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% <sup>b</sup> CI (-3,2%, 24,3%) <sup>a</sup>

• CI = usaldusvahemik.

• \* Halvima juhu meetod

<sup>a</sup> Demonstreeriti samaväärsust, kuna alumine piir (-3,2%) oli kõrgem eelnevalt määratletud samaväärsuse piirist (-20%).

<sup>b</sup> 95,1% usaldustase näitab täiendavat alfa-väärtust 0,001, et põhjendada efektiivsuse vaheanalüüsi.

**Tabel 20 Täielik remissioon 6. kuul haiguse staatuse järgi**

	<b>Ritüksimab</b>	<b>Tsüklofosfamiid</b>	<b>Erinevus (CI 95%)</b>
<b>Kõik patsiendid</b>	n = 99	n = 98	
<b>Esmakordselt diagnoositud</b>	n = 48	n = 48	
<b>Korduv</b>	n = 51	n = 50	
<b>Täielik remissioon</b>			
<b>Kõik patsiendid</b>	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
<b>Esmakordselt diagnoositud</b>	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
<b>Korduv</b>	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Puuduvate andmete korral kasutatakse halvima juhu meetodit

### *Täielik remissioon 12. ja 18. kuul*

Rituksimabi grupis oli täieliku remissiooni saavutamise määr 12. kuul 48% ja 18. kuul 39%. Tsüklofosfamiidiga ravitud (millele järgnes täieliku remissiooni säilitusravi asatiopriiniga) patsientide seas oli täieliku remissiooni saavutamise määr 12. kuul 39% ja 18. kuul 33%. 12. kuni 18. kuuni täheldati rituksimabi grupis kaheksat ja tsüklofosfamiidi grupis nelja haiguse kordumise juhtu.

### *Laboratoorsed hindamised*

Remissiooni induktsiooni uuringus olid 18. kuul ravimivastaste antikehade (ADA) suhtes positiivsed kokku 23% (23/99) rituksimabiga ravitud patsientidest. Ükski 99-st rituksimabiga ravitud patsiendist ei olnud ADA suhtes positiivne skriiningul. Remissiooni induktsiooni uuringus puudus ADA leiul negatiivse mõju tendents või ilmne negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

### *Säilitusravi täiskasvanutel*

Prospektiivses mitmekeskuselises kontrollitud avatud uuringus randomiseeriti kokku 117 remissioonis patsienti (88 GPA, 24 MPA ja 5 neerudega piirduva ANCA-ga seotud vaskuliidi diagnoosiga) saama asatiopriini (59 patsienti) või rituksimabi (58 patsienti). Uuringusse kaasatud patsiendid olid vanuses 21...75 aastat ja neil oli esmakordselt diagnoositud või retsidiiveeruv haigus täielikus remissioonis pärast kombineeritud ravi glükokortikoidide ja tsüklofosfamiidi pulssraviga. Enamik patsiente olid diagnoosimise ajal või haiguse käigus ANCA suhtes positiivsed, neil olid GPA või MPA kliinilise fenotüübiga histoloogiliselt kinnitatud nekrotiseeriv väikeste veresoonte vaskuliit või neerudega piirduv ANCA-ga seotud vaskuliit või mõlemad.

Remissiooni indutseeriv ravi sisaldas intravenooset prednisolooni, mida manustati vastavalt uuringuarsti äranägemisele ning millele mõnedel patsientidel eelnes metüülprednisolooni pulssannuste manustamine ja tsüklofosfamiidi pulssravi kuni remissiooni saavutamiseni 4...6 kuu pärast. Sel ajal ja maksimaalselt 1 kuu jooksul pärast viimast tsüklofosfamiidi pulssravi randomiseeriti patsiendid saama kas rituksimabi (kaks 500 mg i.v. infusiooni kahenädalase vahega (1. ja 15. päeval), millele järgnes 500 mg i.v. iga 6 kuu järel 18 kuu jooksul) või asatiopriini (manustatuna suu kaudu annuses 2 mg/kg/ööpäevas 12 kuu jooksul, seejärel 1,5 mg/kg/ööpäevas 6 kuu jooksul ja lõpuks 1 mg/kg/ööpäevas 4 kuu jooksul (pärast nimetatud 22 kuud ravi lõpetati)) vähemalt 18 jooksul pärast randomiseerimist. Prednisolooni annuse astmeline vähendamine ja prednisoloonravi lõpetamine pärast 18 kuud jäi uuringuarsti otsustada.

Kõiki patsiente jälgiti kuni 28. kuuni (vastavalt 10 või 6 kuud pärast viimast rituksimabi infusiooni või asatiopriini annust). *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia profülaktika oli vajalik kõigil patsientidel CD4+ T-lümfotsüütide arvuga alla 250 kuupmillimeetri kohta.

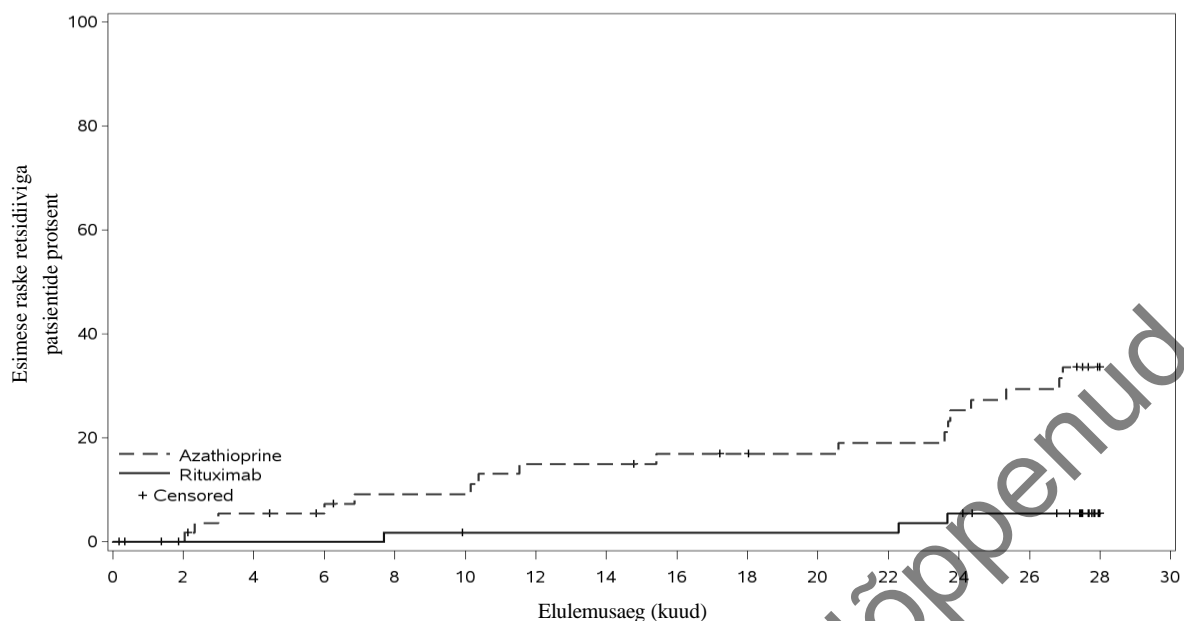
Esmane tulemusnäitaja oli raskete retsidiivide määr 28. kuul.

### *Tulemused*

28. kuul esines raske retsidiiv (määratleti kui vaskuliidi aktiivsuse ([BVAS] > 0 kliiniliste ja/või laboratoorsete nähtude taasteket, mis võisid viia organpuudulikkuse või –kahjustuse tekkeni või olla eluohtlikud) 3 patsiendil (5%) rituksimabi rühmas ja 17 patsiendil (29%) asatiopriini rühmas ( $p=0,0007$ ). Kerged retsidiivid (mitte-eluohtlikud ja millega ei kaasnenud organkahjustust) tekkisid seitsmel patsiendil rituksimabi rühmas (12%) ja kaheksal patsiendil asatiopriini rühmas (14%).

Kumulatiivse esinemissageduse määra kõverad näitasid, et aeg esimese raske retsidiivi tekkeni oli pikem rituksimabiga ravitud patsientidel alates 2. kuust kuni 28. kuuni (joonis 3).

### Joonis 3: Esimese raske retsidiivi kumulatiivne esinemissagedus aja jooksul



Raske retsidiiviga patsientide arv															
Asatiopriin	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
Riskipatsientide arv															
Asatiopriin	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

Märkus: Patsiendid tsenseeriti 28. kuul, kui neil ei esinenud retsidiivi.

#### Laboratoorsed hindamised

Säilitusravi kliinilises uuringus tekkisid ravimivastased antikehad (ADA) kokku 18% (6/34) rituksimabiga ravitud patsientidest. Säilitusravi kliinilises uuringus puudus ADA leiu negatiivse mõju tendents või ilmne negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

#### Lapsed

#### Granulomatoosne poliüangiit (GPA) ja mikroskoopiline poliüangiit (MPA)

Uuring WA25615 (PePRS) oli ühe uuringurühmaga mitmekeskuseline avatud kontrollrühmata uuring, kus osales 25 raske ageta GPA või MPA-ga last (vanuses  $\geq 2$  kuni  $< 18$  aastat). Uuringus osalenud patsientide mediaanvanus oli 14 aastat (vahemik: 6...17 aastat) ning enamik patsiente (20/25 [80%]) olid naissoost. Kokku 19 patsiendil (76%) oli uuringu alguses GPA ja 6 patsiendil (24%) MPA. Kaheksateistkümmel patsiendil (72%) oli uuringuga liitumise ajal esmakordselt diagnoositud haigus (13 GPA ja 5 MPA patsienti) ja 7 patsiendil retsidiiv (6 GPA patsienti ja 1 MPA patsient).

Uuring koosnes esialgselt 6-kuulisest remissiooni induktsiooni faasist koos minimaalselt 18-kuulise järelkontrolliga, kokku maksimaalselt kuni 54 kuud (4,5 aastat). Enne esimest rituksimabi infusiooni pidid patsiendid saama veenisiseselt vähemalt 3 annust metüülprednisolooni (30 mg/kg ööpäevas, mitte üle 1 g ööpäevas). Kliinilise vajaduse korral võidi manustada veenisiseselt metüülprednisolooni ööpäevaseid lisaannuseid (kuni kolm annust). Remissiooni induktsiooni raviskeem sisaldas rituksimabi nelja üks kord nädalas manustatud intravenooset infusiooni annuses 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta uuringupäevadel 1, 8, 15 ja 22 kombinatsioonis suukaudse prednisolooni või prednisooniga annuses 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne annus 60 mg ööpäevas), mida 6. kuuks vähendati järk-järgult minimaalse annuseni 0,2 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 10 mg ööpäevas). Pärast remissiooni induktsiooni faasi võisid patsiendid uuringuarsti äranägemisel saada järgnevaid rituksimabi infusioone 6. kuul ja pärast seda, et säilitada PVAS remissioon ja hoida haiguse aktiivsus

(sh haiguse progresseerumine või ägenemised) kontrolli all või et saavutada esimene remissioon.

Kõik 25 patsienti said neli üks kord nädalas manustatud intravenooset infusiooni 6-kuulises remissiooni induktsiooni faasis. Kokku 24 patsiendil 25-st kestis järelkontroll vähemalt 18 kuud.

Uuringu eesmärkideks oli hinnata rituksimabi ohutust, farmakokineetilisi näitajaid ja efektiivsust GPA ja MPA-ga lastel (vanuses  $\geq 2$  kuni  $< 18$  aastat). Uuringu efektiivsuse eesmärgid olid uurivad ja hindamiseks kasutati laste vaskuliidi aktiivsuse skoori (PVAS) (tabel 21).

*Glükokortikoidi kumulatiivne (intravenoosne ja suukaudne) annus 6. kuul:*

Uuringus WA25615 vähendasid kaksikümmend neli patsienti 25-st (96%) 6. kuul või 6. kuuks suukaudse glükokortikosteroidi annust järk-järgult 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või annuseni  $\leq 10$  mg ööpäevas, ükskõik kumb on väiksem) uuringuplaanis kindlaks määratud suukaudse steroidravi annuse järkjärgulise vähendamise käigus.

Suukaudse glükokortikosteroidi üldise kasutuse mediaani vähenemist täheldati alates 1. nädalast (mediaan = 45 mg prednisooniga ekvivalentne annus [IQR: 35...60]) kuni 6. kuuni (mediaan = 7,5 mg [IQR: 4...10]), mis püsis järgnevalt 12. kuul (mediaan = 5 mg [IQR: 2...10]) ja 18. kuul (mediaan = 5 mg [IQR: 1...5]).

*Jätkuravi*

Kogu uuringuperioodi jooksul said patsiendid 4...28 rituksimabi infusiooni (kuni 4,5 aasta [53,8 kuu] jooksul). Patsiendid said rituksimabi kuni 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 ligikaudu iga 6 kuu järel vastavalt uuringuarsti otsusele. Kokku said lisaravi rituksimabiga 17 patsienti 25-st (68%) 6. kuul või pärast seda kuni uuringu lõpuni; 14 patsienti nimetatud 17-st said lisaravi rituksimabiga vahemikus 6. kuust kuni 18. kuuni.

**Tabel 21 Uuring WA25615 (PePRS) – PVAS remissioon 1., 2., 4., 6., 12. ja 18. kuul**

Uuringuviisit	Ravivastuse saavutanute arv PVAS remissioonis* (ravivastuse määr [%]) n=25	95% CI <sup>a</sup>
1. kuu	0	0,0%; 13,7%
2. kuu	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
4. kuu	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
6. kuu	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
12. kuu	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
18. kuu	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

\* PVAS skoor 0 ja saavutatud glükokortikoidide annuse vähendamine 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või 10 mg-ni ööpäevas, ükskõik kumb on väiksem) hindamise ajahetkel.  
<sup>a</sup> efektiivsuse tulemused on uurivad ja nende tulemusnäitajate puhul nõuetekohast statistilist testimist läbi ei viidud. Ravi rituksimabiga (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 infusiooni) kuni 6. kuuni oli kõigil patsientidel ühesugune. Jätkuravi pärast 6. kuud toimus uurija äranägemisel.

*Laboratoorsed hindamised*

Kogu uuringuperioodi jooksul tekkis ADA leid kokku 4 patsiendil 25-st (16%). Piiratud andmed ei näita kõrvaltoimete tekke tendentsi ADA-positiivsetel patsientidel.

Laste GPA ja MPA kliinilistes uuringutes puudus ADA leiul ilmne negatiivse mõju tendents või negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rituksimabiga läbi viidud uuringute tulemusi alla 2-aastaste laste kohta raske ägeda GPA või MPA korral. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

#### Kliiniline kogemus *pemphigus vulgaris*'e puhul

##### PV uuring 1 (uuring ML22196)

Selles randomiseeritud avatud kontrollitud mitmekeskuselises uuringus hinnati rituksimabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis lühiajalise väikeses annuses glükokortikoidraviga (prednisooniga) esmakordselt diagnoositud mõõduka kuni raske *pemphigus*'ega patsientidel (74 *pemphigus vulgaris* [PV] ja 16 *pemphigus foliaceus* [PF]). Patsientide vanus oli 19...79 aastat ning nad ei olnud eelnevalt *pemphigus*'e ravi saanud. PV populatsioonis oli mõõdukas haigus 5 patsiendil (13%) rituksimabi rühmas ja 3 patsiendil (8%) prednisooni standardannuse rühmas ning raske haigus 33 patsiendil (87%) rituksimabi rühmas ja 33 patsiendil (92%) prednisooni standardannuse rühmas; haiguse raskuse määramisel lähtuti Harmani kriteeriumidest.

Patsiendid stratifitseeriti ravieelse haiguse raskuse (mõõdukas või raske) järgi ja randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas rituksimabi ja väikeses annuses prednisooni või standardannuses prednisooni. Rituksimabi rühma randomiseeritud patsiendid said rituksimabi esimese 1000 mg intravenoosse infusiooni 1. uuringupäeval kombinatsioonis 0,5 mg/kg/ööpäevas suukaudse prednisooniga, mille annust vähendati 3 kuu jooksul (mõõduka haiguse korral), või 1 mg/kg/ööpäevas suukaudse prednisooniga, mille annust vähendati 6 kuu jooksul (raske haiguse korral), ning teise 1000 mg intravenoosse infusiooni 15. uuringupäeval. Rituksimabi säilitusravi 500 mg infusioonid manustati 12. ja 18. kuul. Prednisooni standardannuse rühma randomiseeritud patsiendid said alguses 1 mg/kg/ööpäevas suukaudset prednisooni, mille annust vähendati 12 kuu jooksul (mõõduka haiguse korral), või 1,5 mg/kg/ööpäevas suukaudset prednisooni, mille annust vähendati 18 kuu jooksul (raske haiguse korral). Rituksimabi rühma patsiendid, kellel tekkis retsidiiv, võisid saada 1000 mg rituksimabi lisainfusiooni kombinatsioonis uuesti kasutusele võetud või suurendatud prednisooni annusega. Säilitusravi infusioone ja lisainfusiooni ei manustatud varem kui 16 nädalat pärast eelmist infusiooni.

Uuringu esmane eesmärk oli täielik remissioon (täielik epitelisatsioon ning uute ja/või tuvastatud haiguskollete puudumine) 24. kuul ilma prednisoonravita kahe või enama kuu jooksul (CRoff  $\geq$  2 kuud).

##### *PV uuringu 1 tulemused*

Uuring näitas statistiliselt olulisi tulemusi rituksimabi ja väikeses annuses prednisooni puhul võrreldes standardannuses prednisooniga CRoff  $\geq$  2 kuud saavutamisel 24. kuul PV patsientidel (vt tabel 22).

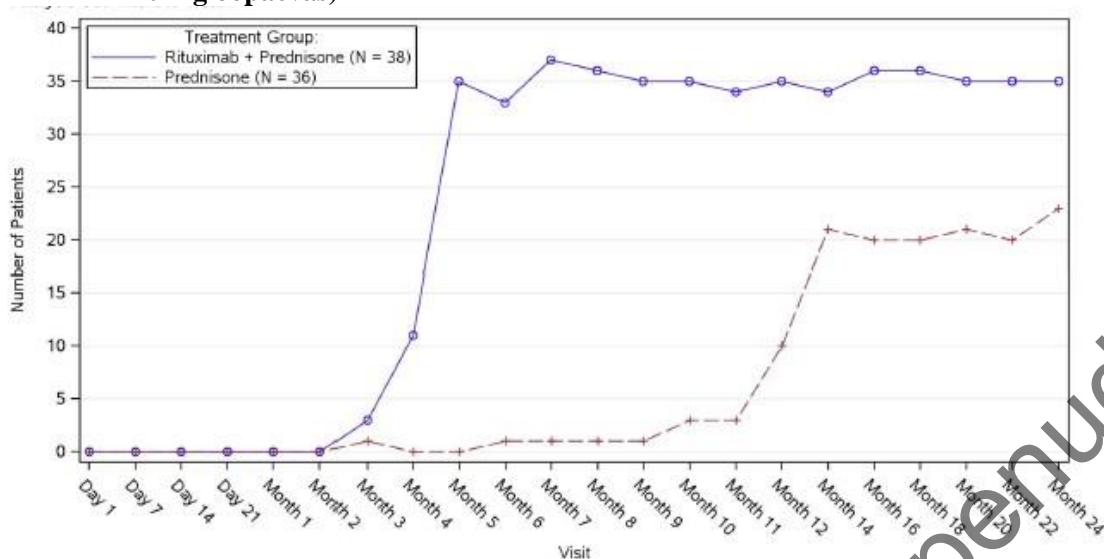
**Tabel 22 PV patsientide protsent, kes olid 24. kuul saavutanud täieliku remissiooni ilma kortikosteroidravita kahe või enama kuu jooksul (ravikavatsuslik populatsioon - PV)**

	Rituksimab + prednisoon N=38	Prednisoon N=36	p-väärtus <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)

<sup>a</sup> p-väärtus on saadud Fisheri täpsustestist p-keskväärtuse korrigeerimisega.  
<sup>b</sup> 95% usaldusvahemik on korrigeeritud Newcombe'i intervall.

Rituksimabi pluss väikeses annuses prednisooni rühma patsientide arv, kes ei saanud 24-kuulise raviperioodi jooksul prednisoonravi või said minimaalset ravi (prednisooni ööpäevane annus 10 mg või väiksem), näitab standardannuses prednisooni saanud patsientidega võrreldes rituksimabi steroidi säästvat efekti (joonis 4).

**Joonis 4: Patsientide arv, kes ei saanud või said aja jook sul minimaalset kortikosteroidravi ( $\leq 10$  mg ööpäevas)**



*Post-hoc retrospektiivne laboratoorne hindamine*

18. kuul oli ADA antikehade leid positiivne kokku 56%-l (19/34) rituksimabiga ravi saanud PV patsientidest. ADA tekke kliiniline tähtsus rituksimabiga ravi saavatel PV patsientidel on ebaselge.

*PV uuring 2 (uuring WA29330)*

Randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimiga mitmekeskuselises uuringus hinnati rituksimabi efektiivsust ja ohutust võrreldes mükofenolaatmofetiiliga (MMF) patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske PV ja kes said uuringusse sisenemisel ööpäevas 60...120 mg suukaudset prednisooni või ekvivalenti (1,0...1,5 mg/kg ööpäevas) ning kelle annust vähendati 1. päevaks annuseni 60...80 mg ööpäevas. Patsientidel oli kinnitatud PV diagnoos eelneva 24 kuu jooksul ning esinesid mõõduka kuni raske haiguse tunnused (määratleti kui pemfiguse haiguse ulatuse indeksi (PDAI) aktiivsuse üldskoor  $\geq 15$ ).

Sada kolmkümmend viis patsienti randomiseeriti saama ravi 1000 mg rituksimabiga, mida manustati 1. päeval, 15. päeval, 24. nädalal ja 26. nädalal, või suukaudse MMF-iga 2 g/ööpäevas 52 nädala jooksul kombinatsioonis 60 või 80 mg suukaudse prednisooniga eesmärgiga vähendada prednisooni annust 24. nädalaks 0 mg-ni ööpäevas.

Selle uuringu esmane efektiivsuse eesmärk oli hinnata 52. nädalal rituksimabi efektiivsust võrreldes MMF-iga püsiva täieliku remissiooni saavutamisel, mida määratleti kui haiguskollete paranemise saavutamist ilma uute aktiivsete kollete tekketa (st PDAI aktiivsuse skoor 0) 0 mg/ööpäevas prednisooni või ekvivalenti kasutamisel ning selle ravivastuse püsimist vähemalt 16 järjestikuse nädala vältel 52-nädalase raviperioodi jooksul.

*PV uuringu 2 tulemused*

Uuring näitas rituksimabi paremust 52. nädalal võrreldes MMF-iga kombinatsioonis suukaudsete kortikosteroidide järk-järgult vähendatavate annustega täieliku remissiooni saavutamisel ilma kortikosteroidravita  $\geq 16$  nädala vältel PV-ga patsientidel (tabel 23). Enamikul MITT populatsiooni patsientidest (74%) oli äsja diagnoositud haigus ja 26%-l patsientidest varem diagnoositud haigus (haiguse kestus  $\geq 6$  kuud ja nad olid saanud eelnevat PV ravi).



**Tabel 23 PV patsientide protsent, kes olid 52. nädalal saavutanud püsiva täieliku remissiooni ilma kortikosteroidravita 16 või enama nädala vältel (modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon)**

	Rituksimab (N=62)	MMF (N=63)	Erinevus (95% CI)	p-väärtus
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	<0,0001
Äsja diagnoositud patsiendid	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Varem diagnoositud haigusega patsiendid	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = mükofenolaatmofetiil. CI = usaldusvahemik.  
 Äsja diagnoositud patsiendid = haiguse kestus < 6 kuud või ei olnud eelnevalt PV ravi saanud.  
 Varem diagnoositud haigusega patsiendid = haiguse kestus ≥ 6 kuud ja said eelnevalt PV ravi.  
 P-väärtuse saamiseks kasutati Cochran-Mantel-Haenszeli testi.

Kõigi teiseste näitajate (sealhulgas kumulatiivne suukaudse kortikosteroidi annus, haiguse ägenemiste koguarv ja tervisega seotud elukvaliteedi muutus, mille mõõtmiseks kasutati dermatoloogia elukvaliteedi indeksi) analüüs kinnitas rituksimabi statistiliselt olulisi tulemusi võrreldes MMF-iga. Teiseste tulemusnäitajate testimist oli kontrollitud mitmesuse suhtes.

#### Glükokortikoidi kasutus

Kumulatiivne suukaudse kortikosteroidi annus oli rituksimabiga ravitud patsientidel oluliselt väiksem. 52. nädalal oli prednisooni kumulatiivse annuse mediaan (min, max) rituksimabi rühmas 2775 mg (450, 22 180) ja MMF-i rühmas 4005 mg (900, 19 920) (p=0,0005).

#### Haiguse ägenemine

Haiguse ägenemiste koguarv rituksimabiga ravitud patsientidel oli oluliselt väiksem võrreldes MMF-iga (6 vs. 44, p<0,0001) ning nende seas oli vähem patsiente, kellel esines vähemalt üks haiguse ägenemine (8,1% vs. 41,3%).

#### Laboratoorsed hindamised

52. nädalaks oli positiivne ADA leid tuvastatud kokku 20-l rituksimabiga ravitud PV patsiendil 63-st (31,7%) (19 ravist tingitud juhtu ja 1 ravist soodustatud juht). PV uuringus 2 puudus ADA leiul selge negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 298 mitte-Hodgkini lümfoomiga patsienti, kes said ühe või mitu rituksimabi infusiooni monoterapiana või kombinatsioonis CHOP-raviga (rituksimabi kasutati annustes 100...500 mg/m<sup>2</sup>), olid tüüpilised populatsiooni mittespetsiifilise kliirensi (CL<sub>1</sub>), spetsiifilise kliirensi (CL<sub>2</sub>), millele tõenäoliselt aitasid kaasa B-rakud või kasvajakollete suurus, ning tsentraalse looži jaotusruumala (V<sub>1</sub>) väärtused vastavalt 0,14 l/päevas, 0,59 l/päevas ja 2,7 l. Rituksimabi hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan oli 22 päeva (vahemik 6,1...52 päeva). Ravieelne CD19-positiivsete rakkude arv ja mõõdetavate kasvajakollete suurus aitasid vähesel määral kaasa rituksimabi CL<sub>2</sub> varieeruvusele andmetes, mis saadi 161 patsiendilt, kes said ravimit annuses 375 mg/m<sup>2</sup> veeniinfusioonina 4 nädalaannusena. Suurema CD19-positiivsete rakkude arvu või kasvajakolletega patsientidel oli suurem CL<sub>2</sub>. Ent suur osa CL<sub>2</sub> individuaalsest varieeruvusest jäi püsima pärast CD19-positiivsete rakkude ja kasvajakollete suuruse järgi korrigeerimist. V<sub>1</sub> varieerus kehapinna suuruse ja CHOP-ravi järgi. Kehapinna suuruse vahemiku (1,53...2,32 m<sup>2</sup>) ja samaaegse CHOP-ravi mõju V<sub>1</sub> varieeruvusele (vastavalt 27,1% ja 19,0%) oli suhteliselt väike. Vanus, sugu, rass ja WHO sooritusvõime ei mõjutanud rituksimabi farmakokineetikat. See analüüs näitab, et rituksimabi annuse korrigeerimisel ükskõik millise uuritud

ühismuutuja järgi ei ole oodata farmakokineetilise varieeruvuse olulist vähenemist.

203-le varem rituksimabi mittesaanud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile manustati rituksimabi annuses 375 mg/m<sup>2</sup> veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 4 annust. Pärast neljandat infusiooni oli keskmine C<sub>max</sub> 486 µg/mL (vahemik 77,5...996,6 µg/mL). Rituksimab oli patsientide seerumis määratav 3...6 kuud pärast viimase ravi lõppu.

37-le mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile manustati rituksimabi annuses 375 mg/m<sup>2</sup> veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 8 annust. Keskmine C<sub>max</sub> suurenes iga järgneva infusiooni puhul, ulatudes väärtusest 243 µg/mL (vahemik 16...582 µg/mL) pärast esimest infusiooni kuni väärtuseni 550 µg/mL (vahemik 171...1177 µg/mL) pärast kaheksandat infusiooni.

Kui rituksimabi manustati 6 infusiooni annuses 375 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis 6 tsükli CHOP-kemoterapiaga, oli rituksimabi farmakokineetiline profiil sarnane ravimi monoterapiana kasutamisel täheldatuga.

#### DLBCL/BL/BAL/BLL lastel

Laste DLBCL/BL/BAL/BLL-i kliinilises uuringus kuulus farmakokineetika alarühma 35 patsienti alates 3 aasta vanusest. Farmakokineetika oli võrreldav kahes vanuserühmas (≥3 kuni <12-aastased vs. ≥12 kuni <18-aastased). Pärast kahte rituksimabi intravenooset infusiooni (375 mg/m<sup>2</sup>) kummagi induktsioonravi tsükli ajal (tsüklid 1 ja 2), millele järgnes üks rituksimabi intravenoosne infusioon (375 mg/m<sup>2</sup>) kummagi konsolideeriva ravi tsükli ajal (tsüklid 3 ja 4), oli maksimaalne kontsentratsioon suurim pärast neljandat infusiooni (tsükkel 2) geomeetrilise keskmise väärtusega 347 µg/mL, millele seejärel järgnesid madalamad geomeetrilised keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid (tsükkel 4: 247 µg/mL). Antud raviskeemi puhul olid minimaalsed kontsentratsioonid püsivad (geomeetrilised keskmised väärtused: 41,8 µg/mL (enne 2. tsükli annust; pärast 1 tsükli), 67,7 µg/mL (enne 3. tsükli annust, pärast 2 tsükli) ja 58,5 µg/mL (enne 4. tsükli annust, pärast 3 tsükli)). Eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan lastel alates 3 aasta vanusest oli 26 päeva.

Rituksimabi farmakokineetilised omadused DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel olid sarnased täiskasvanud NHL patsientidel täheldatuga.

Puuduvad farmakokineetilised andmed vanuserühmas ≥ 6 kuud kuni < 3 aastat, kuid populatsiooni FK alusel võib selles vanuserühmas eeldada ≥ 3-aastastega võrreldavat süsteemset ekspositsiooni (AUC, C<sub>min</sub>) (tabel 24). Kasvaja väiksem ravieelne suurus on seotud suurema ekspositsiooniga, mis tuleneb väiksemast aegsõltuvast kliirensist, kuid erinevate kasvajasuuruste poolt mõjutatud süsteemset ekspositsioonid püsivad ekspositsioonivahemikus, mis on efektiivne ja aktsepteeritava ohutusprofiiliga.

**Tabel 24 Oodatavad FK omadused pärast rituksimabi annustamisskeemi kasutamist DLBCL/BL/BAL/BLL lastel**

Vanuserühm	≥ 6 kuud kuni < 3 aastat	≥ 3 kuni < 12aastat	≥ 12 kuni < 18 aastat
C <sub>min</sub> (µg/mL)	47,5 (0,01...179)	51,4 (0,00...182)	44,1 (0,00...149)
AUC <sub>1...4 tsükli</sub> (µg*ööpäevas/mL)	13 501 (278...31 070)	11 609 (135...31 157)	11 467 (110...27 066)

Tulemused on esitatud mediaanina (min...max); C<sub>min</sub> on määratud 4. tsükliks enne annustamist.

#### Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Rituksimabi manustati veeniinfusiooni teel esimese tsükli annuses 375 mg/m<sup>2</sup>, mida suurendati 500 mg/m<sup>2</sup>-ni iga tsükkel viie annuse puhul kombinatsioonis fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga KLL patsientidel. Keskmine C<sub>max</sub> (N = 15) oli 408 µg/mL (vahemik 97...764 µg/mL) pärast viiendat 500 mg/m<sup>2</sup> infusiooni ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg oli 32 päeva (vahemik 14...62 päeva).

## Reumatoidartriit

Pärast rituksimabi kahte 2-nädalase vahega manustatud veeniinfusiooni annuses 1000 mg oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg 20,8 päeva (vahemik 8,58...35,9 päeva), keskmine süsteemne kliirens oli 0,23 l/päevas (vahemik 0,091...0,67 l/päevas) ja keskmine püsikontsentratsiooni faasi jaotusruumala oli 4,6 l (vahemik 1,7...7,51 l). Samade andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs andis sarnased keskmised süsteemse kliirensi ja poolväärtusaja väärtused, vastavalt 0,26 l/päevas ja 20,4 päeva. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et BSA ja sugu olid kõige olulisemad ühismuutujad, selgitamaks farmakokineetiliste näitajate interindividuaalset variaablust. Pärast BSA järgi kohandamist oli meespatsientidel suurem jaotusruumala ja kiirem kliirens kui naispatsientidel. Sooga seotud farmakokineetilisi erinevusi ei loeta kliiniliselt oluliseks ning annuse korrigeerimine ei ole vajalik. Maksa- või neerukahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Ritüksimabi farmakokineetikat hinnati pärast kahe 500 mg ja 1000 mg intravenoosse annuse manustamist 1. ja 15. päeval neljas uuringus. Kõikides uuringutes oli ritüksimabi farmakokineetika proportsionaalne annusega uuritud annusevahemiku piirides. Ritüksimabi keskmine  $C_{max}$  pärast esimest infusiooni jäi vahemikku 157...171  $\mu\text{g/mL}$  2 x 500 mg annuse puhul ja vahemikku 298...341  $\mu\text{g/mL}$  2 x 1000 mg annuse puhul. Pärast teist infusiooni jäi keskmine  $C_{max}$  vahemikku 183...198  $\mu\text{g/mL}$  2 x 500 mg annuse ja vahemikku 355...404  $\mu\text{g/mL}$  2 x 1000 mg annuse puhul. Keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15...16 päeva 2 x 500 mg annuse grupis ja 17...21 päeva 2 x 1000 mg annuse grupis. Keskmine  $C_{max}$  oli mõlema annuse puhul 16...19% kõrgem teise infusiooni järgselt esimese infusiooniga võrreldes.

Ritüksimabi farmakokineetikat hinnati pärast kahe 500 mg ja 1000 mg intravenoosse annuse manustamist kordusravina teise ravikuuri ajal. Ritüksimabi keskmine  $C_{max}$  pärast esimest infusiooni oli 170...175  $\mu\text{g/mL}$  2 x 500 mg annuse ja 317...370  $\mu\text{g/mL}$  2 x 1000 mg annuse puhul.  $C_{max}$  pärast teist infusiooni oli 207  $\mu\text{g/mL}$  2 x 500 mg annuse puhul ja jäi vahemikku 377...386  $\mu\text{g/mL}$  2 x 1000 mg annuse puhul. Keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast teist infusiooni teise ravikuuri järgselt oli 19 päeva 2 x 500 mg annuse puhul ja 21...22 päeva 2 x 1000 mg annuse puhul. Ritüksimabi farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad kahe ravikuuri jooksul.

Anti-TNF ravile mitteallunud patsientidel olid sama annustamisskeemi puhul (2 x 1000 mg, i.v., 2-nädalane manustamisintervall) farmakokineetilised näitajad sarnased: keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 369  $\mu\text{g/mL}$  ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 19,2 päeva.

## Granulomatoosne poliüangiit (GPA) ja mikroskoopiline poliüangiit (MPA)

### *Täiskasvanud*

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas andmeid 97-lt GPA ja MPA patsiendilt, kes said ritüksimabi 375  $\text{mg/m}^2$  üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan 23 päeva (vahemik 9...49 päeva). Ritüksimabi keskmine kliirens ja jaotusruumala olid vastavalt 0,313 l/ööpäevas (vahemik 0,116...0,726 l/ööpäevas) ja 4,50 l (vahemik 2,25...7,39 l). Maksimaalne kontsentratsioon esimese 180 päeva jooksul ( $C_{max}$ ), minimaalne kontsentratsioon 180. päeval ( $C_{180}$ ) ja kumulatiivne kontsentratsioonikõvera alune pindala 180 päeva jooksul (AUC180) olid vastavalt (mediaan [vahemik]) 372,6 (252,3...533,5)  $\mu\text{g/mL}$ , 2,1 (0...29,3)  $\mu\text{g/mL}$  ja 10 302 (3653...21 874)  $\mu\text{g/mL} \cdot \text{päevad}$ . Täiskasvanud GPA ja MPA patsientidel on ritüksimabi farmakokineetilised näitajad sarnased reumatoidartriidiga patsientidel täheldatuga.

### *Lapsed*

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas GPA ja MPA-ga 25 last (vanuses 6...17 aastat), kes said ritüksimabi 375  $\text{mg/m}^2$  üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan 22 päeva (vahemik 11...42 päeva). Ritüksimabi keskmine kliirens ja jaotusruumala olid vastavalt 0,221 l/ööpäevas (vahemik

0,0996...0,381 l/ööpäevas) ja 2,27 l (vahemik 1,43...3,17 l). Maksimalne kontsentratsioon esimese 180 päeva jooksul ( $C_{max}$ ), minimaalne kontsentratsioon 180. päeval ( $C_{180}$ ) ja kumulatiivne kontsentratsioonikõvera alune pindala 180 päeva jooksul ( $AUC_{180}$ ) olid vastavalt (mediaan [vahemik]) 382,8 (270,6...513,6)  $\mu\text{g/mL}$ , 0,9 (0...17,7)  $\mu\text{g/mL}$  ja 9787 (4838...20 446)  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{päevad}$ . GPA või MPA-ga lastel olid rituksimabi farmakokineetilised näitajad sarnased täiskasvanud GPA või MPA patsientidel täheldatuga, kui võeti arvesse kehapiinna suuruse mõju kliirensi ja jaotusruumala näitajatele.

### *Pemphigus vulgaris*

Tabelis 25 on kokku võetud täiskasvanud PV patsientidel täheldatud farmakokineetilised näitajad pärast 1000 mg rituksimabi manustamist päevadel 1, 15, 168 ja 182.

**Tabel 25 Populatsiooni farmakokineetika PV uuringus 2 osalenud täiskasvanud PV patsientidel**

Näitaja	Infusiooni tsükkel	
	1. tsükkel (1000 mg) 1. ja 15. päeval N=67	2. tsükkel (1000 mg) 168. ja 182. päeval N=67
Terminaalne poolväärtusaeg (päevad) Mediaan (vahemik)	21,0 (9,3...36,2)	26,5 (16,4...42,8)
Kliirens (l/ööpäevas) Keskmine (vahemik)	391 (159...1510)	247 (128...454)
Tsentraalne jaotusruumala (l) Keskmine (vahemik)	3,52 (2,48...5,22)	3,52 (2,48...5,22)

Pärast rituksimabi kahte esimest manustamiskorda (1. ja 15. päeval = 1. tsükkel) olid rituksimabi farmakokineetilised näitajad PV patsientidel sarnased GPA/MPA ja RA patsientidel täheldatuga. Pärast kahte viimast manustamiskorda (168. ja 182. päeval = 2. tsükkel) vähenes rituksimabi kliirens, samal ajal kui tsentraalne jaotusruumala püsis muutumatuna.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ritüksimab on tugevalt spetsiifiline B-rakkudel paikneva CD20 antigeeni suhtes. Ahvidel läbiviidud toksilisuse uuringud ei ole näidanud muud toimet lisaks oodatavale farmakoloogilisele toimele – B-rakkude arvu vähenemine perifeerses veres ja lümfoïdkoes.

Arengutoksilisuse uuringud on läbi viidud makaakidel annustega kuni 100 mg/kg (ravi gestatsioonipäevadel 20...50) ning ei ole ilmnenud ritüksimabist tingitud fetotoksilisuse tunnuseid. Samas täheldati annusest sõltuvat farmakoloogilist B-rakkude arvu vähenemist loodete lümfoïdkoes, mis püsis postnataalsel perioodil ja millega kaasnes IgG taseme langus nendel vastündinud loomad. Nendel loomad normaliseerus B-rakkude arv 6 kuu jooksul pärast sündi ega mõjutanud reaktsiooni immuniseerimisele.

Standardseid teste mutageensuse uurimiseks ei ole teostatud, kuna need testid ei ole selle molekuli puhul asjakohased. Ritüksimabi kantserogeense potentsiaali väljaselgitamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid läbi viidud.

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata ritüksimabi toimet fertiilsusele. Üldise toksilisuse uuringutes makaakidel ei täheldatud kahjulikke toimeid isas- või emasloomade reproduktiivorganitele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid  
Trinaatriumsitraatdihüdraat (E331)  
Polüsorbaat 80 (E433)  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Rituksimabi sobimatust polüvinüülkloriidist ja polüetüleenist infusioonikottide või -süsteemidega ei ole täheldatud.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

#### Avamata viaal

4 aastat

#### Lahjendatud ravim

0.9% naatriumkloriidilahusega valmistatud rituksimabi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C ja seejärel 24 tunni jooksul toatemperatuuril (mitte üle 30 °C).

5% glükoosilahusega valmistatud rituksimabi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C ja seejärel 12 tunni jooksul toatemperatuuril (mitte üle 30 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev, I tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist kork; üks 10 mL viaal sisaldab 100 mg rituksimabi. Pakendis on kaks viaali.

#### Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev, I tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist kork; üks 50 mL viaal sisaldab 500 mg rituksimabi. Pakendis on üks viaal.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ritemvia on saadaval steriilses, säilitusaine- ja pürogeenivabas viaalis, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Arvutatud kontsentratsioonini (1...4 mg/mL rituksimabi) lahjendamiseks tuleb vajalik kogus Ritemvia infusioonikontsentraati aseptiliselt süstida steriilset pürogeenivaba naatriumkloriidi 9 mg/mL (0,9%) süstelahust või 5% glükoosilahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahuse valmistamisel tuleb kotti

kergelt pöörata, et vältida vahu teket. Valmislahuse puhul tuleb tagada steriilsus. Kuna ravimpreparaat ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid või bakteriostaatilisi aineid, peab valmistamistehnika olema aseptiline. Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste esinemise või värvimuutuste suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentratsioon  
EU/1/17/1207/002

Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentratsioon  
EU/1/17/1207/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. juuli 2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## II LISA

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

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

## **B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

#### Mitteonkoloogilised näidustused

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõikidele arstidele, kes võivad hakata Ritemvia't välja kirjutama, on antud järgmised materjalid:

Ravimiteave



Teave arstile  
Teave patsiendile  
Patsiendi hoiatuskaart

Arstile mõeldud teave Ritemvia kohta peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Vajadus hoolika jälgimise järele ravimi manustamise ajal tingimustes, kus on koheselt kättesaadavad vajalikud elustamisvahendid.
- Vajadus enne Ritemvia'ga ravi alustamist kontrollida infektsioonide, immunosupressiooni, immuunsüsteemi mõjutavate ravimite eelneva/praeguse kasutamise ning hiljuti tehtud või planeeritava vaksineerimise suhtes.
- Vajadus Ritemvia-ravi ajal ja pärast seda jälgida patsiente infektsioonide, eriti PML'i suhtes.
- Üksikasjalik teave PML'i tekkeriski, PML'i õigeaegse diagnoosimise vajaduse ja PML'i diagnoosimiseks sobivate meetmete kohta.
- Vajadus teavitada patsiente infektsioonide ja PML'i tekkeohust, kaasa arvatud sümptomitest, millest peab teadlik olema, ning nende tekkimisel vajadusest otsekohe ühendust võtta oma arstiga.
- Vajadus anda patsientidele iga infusiooni puhul patsiendi hoiatuskaart.

Patsiendile mõeldud teave Ritemvia kohta peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Üksikasjalik teave infektsioonide ja PML'i tekkeriski kohta.
- Teave infektsioonide, eriti PML'i nähtude ja sümptomite kohta ning nende tekkimisel vajadus otsekohe ühendust võtta oma arstiga.
- Selle teabe jagamise tähtsus oma partneri või hooldajaga.
- Teave patsiendi hoiatuskaardil.

Patsiendi hoiatuskaart Ritemvia mitteonkoloogiliste näidustuste puhul peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Vajadus kanda kaarti endaga kogu aeg kaasas ja näidata seda kõikidele ravis osalevatele tervishoiutöötajatele.
- Hoiatus infektsioonide ja PML'i, kaasa arvatud sümptomite tekkeriski kohta.
- Sümptomite tekkimisel vajadus patsientidel ühendust võtta oma tervishoiutöötajaga.

#### Onkoloogilised näidustused

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõikidele arstidele, kes võivad hakata Ritemvia't välja kirjutama, on antud järgmised materjalid:

Ravimiteave  
Teave arstile

Arstile mõeldud teave Ritemvia kohta peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Teave, et manustamisteede valikul eksimiste vältimiseks tuleb ravimit manustada ainult intravenoosselt.

Arstile mõeldud teabe ja patsiendile mõeldud teabe peab enne levitamist heaks kiitma kohalik pädev asutus ja patsiendi hoiatuskaart tuleb lisada osana sisepakendist.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentraat  
Rituksimab

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 vial sisaldab 100 mg rituksimabi.  
1 mL sisaldab 10 mg rituksimabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, trinaatriumtsitraatdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.  
See ravimpreparaat sisaldab naatriumi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
100 mg/10 mL  
2 viali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1207/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAALIETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentraat  
Rituksimab  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

(10 mg/mL)  
100 mg / 10 mL

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentraat  
Rituksimab

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 vial sisaldab 500 mg rituksimabi.  
1 mL sisaldab 10 mg rituksimabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, trinaatriumtsitraatdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.  
See ravimpreparaat sisaldab naatriumi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
500 mg/50 mL  
1 vial

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1207/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAALIETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentratsioon  
Rituksimab  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

(10 mg/mL)  
500 mg / 50 mL

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**PATSIENDI HOIATUSKAARDI TEKST MITTEONKOLOOGILISTE NÄIDUSTUSTE  
KORRAL**

<p style="text-align: center;"><b><u>Ritemvia (Rituksimab) hoiatuskaart</u></b> <b><u>mitteonkoloogiliste haigustega</u></b> <b><u>patsientidele</u></b></p> <p><b>Miks see kaart on mulle antud?</b></p> <p>Selle ravimi kasutamisel võib suurenda tõenäosus infektsioonide tekkeks. Sellel kaardil on kirjas järgmine teave:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mida on vaja teada enne Ritemvia manustamist</li><li>• Millised on infektsiooninähud<ul style="list-style-type: none"><li>• Mida teha, kui arvate, et teil võib olla tekkinud infektsioon.</li></ul></li></ul> <p>Kaardi tagaküljel on kirjas ka teie nimi ning arsti nimi ja telefoninumber.</p> <p><b>Mida ma pean selle kaardiga tegema?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas – näiteks rahakotis või käekotis.</li><li>• Näidake seda kaarti igale teie ravis osalevale arstile, meditsiiniõele või hambaarstile, mitte ainult Ritemvia-ravi määranud raviarst-spetsialistile.</li></ul> <p>Kandke seda kaarti endaga kaasas 2 aastat pärast Ritemvia viimase annuse manustamist. See on vajalik, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi lõppu.</p> <p><b>Millal ei tohi Ritemvia't manustada?</b></p> <p>Ritemvia't ei tohi manustada juhul, kui teil on äge infektsioon või tõsine probleem immuunsüsteemiga.</p> <p>Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui te saate või olete varem saanud ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, kaasa arvatud keemiaravi.</p> <p><b>Millised on infektsiooninähud?</b></p> <p>Pöörake tähelepanu järgnevalt loetletud</p>	<p style="text-align: center;"><b>Mida ma pean veel teadma?</b></p> <p>Harva võib Ritemvia põhjustada tõsist ajunakkust, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). See haigus võib lõppeda surmaga.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PML'i sümptomid on järgmised:<ul style="list-style-type: none"><li>- Segasus, mälukaotus või mõtlemishäired</li><li>- Tasakaaluhäired, kõndimisraskused või kõnehäired</li><li>- Ühe kehapoole jõuetus või nõrkus</li><li>- Ähmane nägemine või nägemise kaotus.</li></ul></li></ul> <p>Kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde. Teavitage neid ka sellest, et saate ravi Ritemvia'ga.</p> <p style="text-align: center;"><b>Kust saada lisateavet?</b></p> <p>Lisateabe saamiseks lugege Ritemvia pakendi infolehte.</p> <p style="text-align: center;"><b>Ravi alguse kuupäev ja kontaktandmed</b></p> <p>Kõige viimase infusiooni kuupäev: _____</p> <p>Esimese infusiooni kuupäev: _____</p> <p>Patsiendi nimi: _____</p> <p>Arsti nimi: _____</p> <p>Arsti kontaktandmed: _____</p> <p>Tervishoiutöötajaga kohtudes peab teil kindlasti kaasas olema kõikide kasutatavate ravimite nimekiri.</p> <p>Kui teil on küsimusi sellel kaardil oleva teabe kohta, palun pöörduge oma arsti või meditsiiniõde poole.</p>
--	---

võimalikele infektsiooninähtudele:

- Palavik või püsiv köha
- Kehakaalu langus
- Valu ilma ennast vigastamata
- Üldine halb enesetunne või loidus.

**Kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde.**

**Teavitage neid ka sellest, et saate ravi Ritemvia'ga.**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ritemvia 100 mg infusioonilahuse kontsentraat Ritemvia 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ritemvia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ritemvia kasutamist
3. Kuidas Ritemvia't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ritemvia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Ritemvia ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Ritemvia

Ritemvia sisaldab toimeainena rituksimabi. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monoklonaalseks antikehaks. See kinnitub B-lümfotsüütideks nimetatud valgete vereliblede pinnale. Pärast rituksimabi kinnitumist raku pinnale, see rakk sureb.

##### Milleks Ritemvia't kasutatakse

Ritemvia't kasutatakse mitme erineva haiguse raviks täiskasvanutel ja lastel. Arst võib teile Ritemvia't määrata järgmiste haiguste raviks.

##### a) Mitte-Hodgkini lümfoom

See on lümfikoe (immuunsüsteem osa) haigus, mis kahjustab B-lümfotsüütideks nimetatud valgeid vereliblesid.

Täiskasvanutele võib Ritemvia't manustada üksinda või koos teiste ravimitega (keemiaraviga).

Täiskasvanud patsientidel, kellel ravi toimib, võib Ritemvia't kasutada 2 aasta jooksul pärast esmase ravi lõppu.

Lastele ja noorukitele manustatakse Ritemvia't koos keemiaraviga.

##### b) Granulomatoosne polüangiit või mikroskoopiline polüangiit

Ritemvia't kasutatakse remissiooni esilekutsumiseks granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoos) või mikroskoopilise polüangiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest, manustatuna kombinatsioonis kortikosteroididega.

Granulomatoosne polüangiit ja mikroskoopiline polüangiit on kaks veresoonte põletiku vormi, mille tagajärjel tekib peamiselt kopsude ja neerude kahjustus, kuid need võivad kahjustada ka teisi elundeid. Nende haiguste tekkes osalevad B-lümfotsüüdid.

##### c) *Pemphigus vulgaris* (harilik villtõbi)

Ritemvia't kasutatakse mõõduka kuni raske *pemphigus vulgaris*'e raviks. *Pemphigus vulgaris* on

autoimmuunhaigus, mis põhjustab valulike villide teket nahal ning suu, nina, neelu ja suguelundite limaskestal.

## 2. Mida on vaja teada enne Ritemvia kasutamist

### Ritemvia't ei tohi kasutada

- kui olete rituksimabi, teiste rituksimabiga sarnaste valkude või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on praegu raske äge infektsioon.
- kui teie immuunsüsteem on nõrgestatud.
- kui teil on raske südamepuudulikkus või raskekujuline ravile allumatu südamehaigus ning granulomatoosne polüangiit, mikrokoopiline polüangiit või *pemphigus vulgaris*.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile Ritemvia't manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne Ritemvia manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ritemvia manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla hepatiidi nakkus. Üksikudel juhtudel võib Ritemvia toimel B-hepatiit uuesti aktiivseks muutuda, mis võib väga harvadel juhtudel lõppeda surmaga. Patsiente, kellel on kunagi olnud B-hepatiidi nakkus, jälgib arst hoolikalt infektsiooninähtude suhtes.
- kui teil on kunagi esinenud südameprobleeme (nagu stenokardia, südamepekslemine või südamepuudulikkus) või hingamisprobleeme.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Ritemvia manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Arst võib teid Ritemvia-ravi ajal eriti hoolikalt jälgida.

### Kui teil on granulomatoosne polüangiit, mikrokoopiline polüangiit või *pemphigus vulgaris*, siis teavitage oma arsti ka sellest:

- kui te arvate, et teil võib olla mõni nakkus, isegi kerge haigus nagu nohu. Ritemvia avaldab mõju rakkudele, mis aitavad nakkuste vastu võidelda, ning te peate enne Ritemvia manustamist ootama, kuni nakkus on möödunud. Palun teavitage oma arsti ka sellest, kui teil on varem esinenud palju nakkusi või kui teil esineb raskekujulisi nakkusi.
- kui te arvate, et võite lähiajal vajada mõnda vaktsiini, sealhulgas vaktsiine, mida manustatakse enne teistesse riikidesse reisimist. Teatud vaktsiine ei tohi manustada samal ajal koos Ritemvia'ga või Ritemvia manustamisele järgnevate kuude jooksul. Arst kontrollib, kas te peaksite enne Ritemvia manustamist saama mõnda vaktsiini.

### Lapsed ja noorukid

#### Mitte-Hodgkini lümfoom

Ritemvia't saab kasutada mitte-Hodgkini lümfoomi, eeskätt CD20-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomi (DLBCL), Burkitti lümfoomi (BL) / Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia, BAL) või Burkitti lümfoomi tunnustega lümfoomi (BLL) raviks lastel alates 6 kuu vanusest ja noorukitel.

Kui te olete või teie laps on alla 18-aastane, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### Granulomatoosne polüangiit või mikrokoopiline polüangiit

Ritemvia't võib kasutada granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoosiks) või mikrokoopilise polüangiidi raviks lastel ja noorukitel alates 2 aasta vanusest. Ritemvia kasutamise kohta teiste haigustega lastel ja noorukitel on saadud vähesel hulgal andmeid.

Pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega juhul, kui olete või

teie laps on alla 18-aastane.

### **Muud ravimid ja Ritemvia**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete preparaatide kohta. See on vajalik sellepärast, et Ritemvia võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Ritemvia toimet.

Eriti tähtis on arstile rääkida sellest:

- kui te võtate ravimeid kõrge vererõhu langetamiseks. Teil võidakse paluda mitte võtta neid ravimeid 12 tundi enne Ritemvia manustamist. See on vajalik sellepärast, et Ritemvia manustamise ajal võib mõnedel inimestel tekkida vererõhu langus.
- kui te olete kunagi võtnud immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid – näiteks keemiaravimeid või immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (immunosuppressandid).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Ritemvia manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele. See on vajalik sellepärast, et Ritemvia võib läbida platsentat ja avaldada mõju lapsele.

Kui te olete rasestuda võiv naine, peate teie ja teie partner kasutama Ritemvia-ravi ajal tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Te peate seda jätkama ka 12 kuu jooksul pärast viimast Ritemvia-ravi.

Ritemvia-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita. Samuti ei tohi last rinnaga toita 12 kuud pärast viimast Ritemvia-ravi, sest Ritemvia võib erituda rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ei ole teada, kas Ritemvia mõjutab autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

### **Ritemvia sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 52,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas 10 mL viaalis ja 263,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 50 mL viaalis. See on võrdne 2,6%-ga (10 mL viaali puhul) ja 13,2%-ga (50 mL viaali puhul) naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas Ritemvia't manustatakse**

### **Kuidas ravimit manustatakse**

Ritemvia't manustab teile selle ravimi kasutamiskogemusega arst või meditsiiniõde. Selle ravimi manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes. Ritemvia't manustatakse alati veeniinfusiooni teel.

### **Ravimid, mida manustatakse enne Ritemvia igakordset manustamist**

Enne Ritemvia manustamist manustatakse teile teisi ravimeid (premedikatsioon) võimalike kõrvaltoimete vältimiseks või vähendamiseks.

### **Kui palju ja kui sageli te ravi saate**

#### **a) Kui te saate mitte-Hodgkini lümfoomi ravi**

- *Kui te saate ainult Ritemvia't*  
Ritemvia't manustatakse üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Võimalikud on korduvad ravikuurid Ritemvia'ga.
- *Kui te saate Ritemvia't koos keemiaraviga*

Ritemvia't manustatakse keemiaraviga samal päeval. Seda manustatakse tavaliselt iga 3 nädala järel kuni 8 korda.

- Kui te allute hästi ravile, võidakse Ritemvia't manustada iga 2 või 3 kuu järel kahe aasta jooksul. Ravivastusest sõltuvalt võib arst seda muuta.
- Kui olete alla 18 aasta vanune, manustatakse teile Ritemvia't koos keemiaraviga. Te saate Ritemvia't kuni 6 korda 3,5...5,5-kuulise perioodi jooksul.

#### **b) Kui te saate granulomatoosse polüangiidi või mikrokoopilise polüangiidi ravi**

Ritemvia-ravi koosneb neljast eraldi infusioonist, mis manustatakse nädalaste vahedega. Enne Ritemvia-ravi alustamist manustatakse tavaliselt veenisiseselt kortikosteroide. Arst võib teile igal ajal määrata ravi suukaudsete kortikosteroididega. Kui olete 18-aastane või vanem ja allute hästi ravile, võidakse teile Ritemvia't manustada säilitusravina. Seda manustatakse 2 eraldi infusioonina kahe nädalase vahega, millele järgneb 1 infusioon iga 6 kuu järel vähemalt 2 aasta jooksul. Arst võib otsustada teid ravida Ritemvia'ga kauem (kuni 5 aastat) sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

#### **c) Kui te saate pemphigus vulgaris'e ravi**

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Kui allute hästi ravile, võidakse teile Ritemvia't manustada säilitusravina. Seda manustatakse 1 aasta ja 18 kuud pärast esialgset ravi ning pärast seda vajadusel iga 6 kuu järel. Arst võib seda muuta sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või möödukad, kuid mõned võivad olla ka tõsised ja vajada ravi. Harva on mõned neist reaktsioonidest lõppenud surmaga.

### **Infusiooniga seotud reaktsioonid**

Infusiooni ajal või esimese 24 tunni jooksul pärast infusiooni võivad tekkida palavik, külmavärinad ja värisemine. Harvem võivad mõnedel patsientidel tekkida valu infusioonikohas, villid, sügelus, iiveldus, väsimus, peavalu, raskendatud hingamine, vererõhu tõus, vilistav hingamine, ebamugavustunne kurgus, keele- või kõriturse, kihelustunne ninas või nohu, oksendamine, õhetus või südamekloppimine, südameinfarkt või vereliistakute arvu langus. Süveneda võib olemasolev südamehaigus või stenokardia. Nende sümptomite tekkest teil või teie lapsel **tuleb otsekohe informeerida isikut, kes teile ravimit manustab**, kuna vaja võib olla infusiooni kiirust vähendada või infusioon peatada. Te võite vajada täiendavat ravi antihistamiinikumiga (allergiaravimi) või paratsetamooliga. Infusiooni võib jätkata pärast nende sümptomite taandumist või paranemist. Pärast teist infusiooni on nende reaktsioonide teke vähem tõenäoline. Kui need reaktsioonid on tõsised, võib teie arst otsustada, et lõpetab ravi Ritemvia'ga.

### **Infektsioonid**

**Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil või teie lapsel tekivad infektsiooninähud, sealhulgas:**

- palavik, kõha, kurguvalu, kõrvetavvalu urineerimisel või nõrkustunne või üldine halb enesetunne
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskused või nägemiskaotus – need võivad olla tingitud väga harva esinevast tõsisest ajuinfektsioonist, mis on lõppenud surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML).

Ritemvia-ravi ajal võivad kergemini tekkida infektsioonid.

Sageli on tegemist külmetushaigusega, kuid esinenud on ka kopsupõletikku või kuseteede infektsioone. Need on loetletud „Muude kõrvaltoimete“ all.



Kui te saate granulomatoosse polüangiidi, mikroskoopilise polüangiidi või *pemphigus vulgaris*'e ravi, leiate selle informatsiooni ka patsiendi hoiatuskaardilt, mille saate oma arstilt. Tähtis on hoiatuskaart alles hoida ja näidata seda oma partnerile või hooldajale.

### Nahareaktsioonid

Väga harva võivad tekkida rasked villilised nahareaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik. **Nende sümptomite tekkest tuleb otsekohe teatada oma arstile.**

### Muud kõrvaltoimed on järgmised:

#### a) Kui te saate või teie laps saab mitte-Hodgkini lümfoomi

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- bakteriaalsed või viirusinfektsioonid, bronhiit
- valgete vereliblede madal arv koos palavikuga või ilma või vereliistakute madal arv
- iiveldus
- kiilad laigud peanahal, külmavärinad, peavalu
- immuunsuse langus – infektsiooni eest kaitsvate ja immunoglobuliinideks (IgG) nimetatud antikehade sisalduse languse tõttu veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- verenakkused (sepsis), kopsupõletik, võõtohatis, külmetushaigus, hingamisteede infektsioonid, seennakkused, ebaselge päritoluga infektsioonid, ninakõrvalkoobaste põletik, B-hepatiit
- punaste vereliblede madal arv (aneemia), kõikide vererakkude madal arv
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- kõrge veresuhkru tase, kaalulangus, näo ja keha turse, laktaatdehüdrogenaasiks (LDH) nimetatud ensüümi kõrge tase veres, madal kaltsiumisisaldus veres
- ebatavalised nahaastingsud – näiteks tuimus, surisemine, torkimine, põletus- ja roomamistunne nahal, vähenenud puutetundlikkus
- rahutus, uinumisraskused
- tugev õhetus näol ja teistes nahapiirkondades veresoonte laienemise tõttu
- pearinglus või ärevus
- suurenenud pisaraeritus, pisarakanalide häired, silmapõletik (konjunktiviit)
- kumin kõrvus, kõrvavalu
- südameprobleemid – näiteks südamelihase infarkt, ebakorrapärane või kiire südametegevus
- kõrge või madal vererõhk (vererõhu langus eriti püsti tõusmisel)
- hingamisteede ahenemine, mis põhjustab vilistavat hingamist (bronhospasm), põletik, ärritus kopsudes, kurgus või ninakõrvalkoobastes, hingeldus, nohu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, ärritus või haavandid kurgus ja suus, neelamisprobleemid, kõhukinnisus, seedehäire
- söömishäired, ebapiisav toitumine, mis põhjustab kaalulangust
- nõgestõbi, liighigistamine, öine higistamine
- lihasprobleemid – näiteks lihasjäikus, liiges- või lihasvalu, selja- ja kaelavalu
- üldine ebamugavus- või halb enesetunne või väsimus, värisemine, gripinähud
- hulgiorganpuudulikkus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- vere hüübimishäired, punaste vereliblede vähenenud tootmine või suurenenud lagundamine (aplastiline hemolüütiline aneemia), lümfisõlmede turse või suurenemine
- meeoleolu langus ja huvipuudus või erinevatest tegevustest saadava rahulolu puudumine, närvilisus
- maitsehäired – näiteks maitsetundlikkuse muutused
- südameprobleemid – näiteks südame löögisageduse aeglustumine või stenokardia

(rindkerevalu)

- astma, organsüsteemide vähenenud varustamine hapnikuga
- kõhupuhitus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- teatud tüüpi antikehade (nimetatakse immunoglobuliinideks – IgM) sisalduse lühiajaline suurenemine veres, surnud vähirakkude lagunemisest tingitud keemilised häired veres
- närvikahjustus kätes ja jalgades, näohalvatus
- südamepuudulikkus
- veresoonte põletik, sh nahanähtusid põhjustav põletik
- hingamispuudulikkus
- sooleseina kahjustus (mulgustus ehk perforatsioon)
- ville põhjustavad raskekujulised nahaprobleemid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik.
- neerupuudulikkus
- tugev nägemislangus.

Teadmata sagedusega (ei ole teada, kui sageli neid kõrvaltoimeid esineb):

- valgete vereliblede arvu vähenemine, mis ei teki kohe
- vereliistakute arvu langus vahetult pärast infusiooni – see võib olla pöörduv, kuid on harvadel juhtudel lõppenud surmaga
- kuulmislangus, teiste aistingute nõrgenemine.

#### **Mitte-Hodgkini lümfoomiga lapsed ja noorukid:**

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased mitte-Hodgkini lümfoomi täiskasvanutel täheldatutega. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid palavik koos teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) madala arvuga, suulimaska pöletik või haavandid ning allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus).

#### **b) Kui te või teie laps saate granulomatoosse poliangiidi või mikrokoopilise poliangiidi ravi**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid, näiteks rindkere infektsioonid, kuseteede infektsioonid (valu urineerimisel), nina-neelupõletikud ja herpesnakkused
- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni
- kõhulahtisus
- köha või õhupuudus
- ninaverejooksud
- vererõhu tõus
- liiges- või seljavalu
- lihastõmbused või värisemine
- pearinglus
- treemor (värisemine, sageli käte värisemine)
- unehäired (unetus)
- käte või pahklude piirkonna turse

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- seedehäired
- kõhukinnisus
- nahalööbed, kaasa arvatud akne või nahalaigud
- naha õhetus või punetus
- palavik
- ninakinnisus või vesine sekreet ninast
- lihaste pinget või valulikkus

- lihasvalu või valu kätes või jalgades
- punaste vereliblede vähesus (aneemia)
- vereliistakute vähesus
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- südame rütmihäired või tavalisest kiirem südametegevus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- rasked villilised nahareaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik.
- varem põetud B-hepatiidi kordumine

### **Granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga lapsed ja noorukid**

Üldiselt olid granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed sarnased granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga täiskasvanutel täheldatuga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid infektsioonid, allergilised reaktsioonid ja iiveldus.

#### **c) Kui te saate pemphigus vulgaris'e ravi**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni
- peavalu
- infektsioonid, näiteks rindkere infektsioonid
- kauakestev depressioon
- juuste väljalangemine

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid, näiteks tavaline külmetus, herpesnakkused, silmapõletik, suusoor ja kuseteede infektsioonid (valulik urineerimine)
- meeleoluhäired, näiteks ärrituvus ja depressioon
- nahakahjustused, näiteks sügelus, nõgestõbi ja healoomulised moodustised
- väsimus või pearinglus
- palavik
- liigese- või seljavalu
- kõhuvalu
- lihasvalu
- tavalisest kiirem südametegevus

Ritemvia võib põhjustada ka muutusi teie arsti poolt tehtavates laborianalüüsides.

Kui te saate Ritemvia't koos teiste ravimitega, võivad osad teil tekkinud kõrvaltoimetest olla põhjustatud teistest ravimitest.

#### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Ritemvia't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab kuu selle viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Ritemvia sisaldab

- Ritemvia's sisalduv toimeaine on rituksimab.  
10 mL viaal sisaldab 100 mg rituksimabi (10 mg/mL).  
50 mL viaal sisaldab 500 mg rituksimabi (10 mg/mL).
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, trinaatriumsitraatdihüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### Kuidas Ritemvia välja näeb ja pakendi sisu

Ritemvia on läbipaistev, värvitu lahus infusioonilahuse kontsentraadina.

10 mL viaal – pakendis kaks viaali

50 mL viaal – pakendis üks viaal

### Müügiloa hoidja

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

### Tootjad

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mundipharma BV  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

#### **България**

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Lietuva**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma BV  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Tel: +39 02 31 82 88 1

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67613859

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

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

**Polska**

EGIS Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 417 9200

**Portugal**

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.  
Tel: +421 2 3240 9422

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

NAPP Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 1223 424444

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.