

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Truxima 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
Truxima 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Truxima 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Iga mL sisaldab 10 mg rituksimabi.

Iga 10 mL viaal sisaldab 100 mg rituksimabi.

Truxima 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Iga mL sisaldab 10 mg rituksimabi.

Iga 50 mL viaal sisaldab 500 mg rituksimabi.

Rituksimab 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 ioonivahetuse abil, samuti on kasutatud spetsiifilist viiruse inaktivatsiooni ja eemaldamist.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Polüsorbaadid

Iga 10 ml viaal sisaldab 7 mg polüsorbaat 80.

Iga 50 ml viaal sisaldab 35 mg polüsorbaat 80.

Natrium

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

Mitte-Hodgkini lümfoom (NHL)

Truxima kombinatsioonis kemoteeraapiaga on näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks eelnevalt ravimata täiskasvanud patsientidele.

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

Truxima monoteeraapia on näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on kemoteeraapia järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud.

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

Truxima kombinatsioonis kemoteraapiaga on näidustatud eelnevalt ravimata kaugelearenenud 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 ≥ 6 kuud kuni < 18 aastat).

Krooniline lümfotsütleukeemia (KLL)

Truxima kombinatsioonis kemoteraapiaga on näidustatud eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse KLL-i raviks täiskasvanud patsientidel. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta on saadud vähe andmeid patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega (sealhulgas Truxima'ga) või kes ei ole allunud eelnevale ravile Truxima pluss kemoteraapiaga. Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

Reumatoid artriit

Truxima kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust või kes ei talu teisi haigust modifitseerivaid antireumaatilisi ravimpreparaate (DMARD), sh ühte või enam tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitorit.

On tõestatud, et Truxima kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustab röntgenülesvõtte põhjal hinnatuna liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Granulomatoosne polüangiit ja mikroskoopiline polüangiit

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

Truxima kombinatsioonis glükokortikoididega on näidustatud remissiooni induktsiooniks lastel (vanuses 2 kuni alla 18 aasta), kellel on raske äge GPA (Wegeneri granulomatoos) ja MPA.

Pemphigus vulgaris

Truxima on näidustatud mõõduka kuni raske *pemphigus vulgaris*'e (PV) raviks, täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Premedikatsioon ja profülaktilised ravimid

Kõik näidustused

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

Mitte-Hodgkini lümfoom ja krooniline lümfotsütleukeemia

Mitte-Hodgkini lümfoomi või kroonilise lümfotsütleukeemiaga täiskasvanud patsientidel tuleb kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega, kui rituximabi ei manustata kombinatsioonis glükokortikoidi sisaldava kemoteraapiaga.

NHL-i või KLL-iga täiskasvanud patsientidel, kellele manustatakse rituximabi'i 90 minutilise infusioonina, tuleb kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega, kui rituximabi'i ei manustata kombinatsioonis

glükokortikoidi sisaldava kemoteeraapiaga.

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

Tuumori lüüsi sündroomi riski vähendamiseks on KLL patsientidele soovitatav profülaktika (piisav hüdratsioon ja urikostaatikumide manustamine), alustades 48 tundi enne ravi algust. KLL patsientidele, kellel on lümfotsüütide arv $> 25 \times 10^9/l$, soovatakse vahetult enne rituximabi infusiooni manustada 100 mg prednisooni/prednisolooni intravenoosselt, et vähendada ägedate infusiooniga seotud reaktsioonide ja/või tsütokiini vabanemise sündroomi esinemissagedust ja raskust.

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

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

GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidele on soovitatav enne rituximabi esimest infusiooni manustada veenisiseselt metüülprednisolooni annuses 1000 mg ööpäevas 1...3 päeva jooksul (metüülprednisolooni viimase annuse võib manustada rituximabi esimese infusiooniga samal päeval). Sellele peab 4-nädalase rituximabiga -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 või MPA-ga täiskasvanud patsientidele ja lastele ning PV-ga täiskasvanud patsientidele soovitatav *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) profülaktika rituximabiga -ravi ajal ja pärast seda.

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

Pärast metüülprednisolooni veenisisesese manustamise lõppu peavad lapspatsiendid 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).

Annustamine

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi (intravenoosse või subkutaanse ravimvormi) manustamine.

Annuse kohandamine ravi ajal

Rituximab annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kui rituximabi't manustatakse kombinatsioonis kemoteeraapiaga, tuleb kemoterapeutikumide annust vähendada tavalisel viisil.

Mitte-Hodgkini lümfoom

Follikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom

Kombinatsioonravi

Rituximabi soovitatav annus kombinatsioonis kemoteeraapiaga eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi induktsioonraviks on 375 mg/m² kehapiinna kohta ühes tsükliis, kokku 8 tsükli jooksul.

Rituximabi manustatakse iga kemoteeraapia tsükli esimesel päeval pärast kemoteeraapia glükokortikoidkomponendi veenisisesest manustamist vajadusel.

Säilitusravi

- *Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom*

Rituximabi soovitatav säilitusravi annus eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m² 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 follikulaarne lümfoom*

Rituximabi soovitatav säilitusravi annus retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m² 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).

Monoteraapia

- *Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom*

Rituximabi monoteraapia soovitatav annus induktsioonraviks III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on kemoteraapia järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud, on 375 mg/m² kehapinna kohta, manustatuna veenisisesse infusiooni teel üks kord nädalas nelja nädala jooksul.

Rituximabi monoteraapia korduval kasutamisel eelnevale rituximabi monoteraapiale allunud retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidel on soovitatav annus 375 mg/m² kehapinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas nelja nädala jooksul (vt lõik 5.1).

Difuusne suurerakuline B-lümfotsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Rituximabi't kasutatakse kombinatsioonis CHOP-kemoteraapiaga. Soovitatav annus on 375 mg/m² kehapinna kohta, manustatuna iga kemoteraapia tsükli esimesel päeval 8 tsükli jooksul pärast CHOPi glükokortikoidkomponendi intravenoosset infusiooni. Rituximabiohutust ja efektiivsust difuusse suurerakulise B-lümfotsütaarse mitte-Hodgkini lümfoomi korral kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega ei ole tõestatud.

Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Rituximabisoovitatav annus kombinatsioonis kemoteraapiaga eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse haigusega patsientidele on 375 mg/m² kehapinna kohta esimese ravitsükli 0-päeval ning seejärel 500 mg/m² kehapinna kohta iga järgneva tsükli esimesel päeval, kokku 6 tsükli. Kemoteraapia järgneb rituximab infusioonile.

Reumatoidartriit

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

Rituximabi ravikuur koosneb kahest 1000 mg veeniinfusioonist. Rituximabi soovitatav annus on 1000 mg, manustatuna veeniinfusiooni teel, millele järgneb teine 1000 mg veeniinfusioon kaks nädalat hiljem.

Täiendavate ravikuuride vajadust tuleb hinnata 24 nädalat pärast eelmist kuuri. Ravi tuleb korrata juhul, kui haiguse jääkaktiivsus püsib, vastasel korral tuleb ravi kordamisega oodata kuni haiguse aktiivsuse taastumiseni.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 16...24 nädala jooksul pärast esialgset ravikuuri. Ravi jätkamise otstarbekust tuleb hoolega kaaluda patsientide puhul, kellel ei ilmne selle aja jooksul ravivastust.

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

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

Remissiooni induktsioon täiskasvanutel

Rituximabi soovitatav annus remissiooni induktsiooniks GPA ja MPA ravis täiskasvanud patsientidel on 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul (kokku neli infusiooni).

Säilitusravi täiskasvanutel

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

Pärast remissiooni induktsiooni teiste standardsete immunosuppressantidega tuleb säilitusravi rituximabiga alustada 4-nädalase perioodi jooksul, mis järgneb haiguse remissioonile.

Rituximabi manustatakse kahe 500 mg intravenoosse infusioonina kahe nädalase vahega, millele seejärel järgneb 500 mg intravenoosne infusioon iga 6 kuu järel. Patsiendid peavad rituximabi saama vähemalt 24 kuud pärast remissiooni (kliiniliste nähtude ja sümptomite puudumise) saavutamist.

Patsientide puhul, kellel võib olla suurem risk retsidiivi tekkeks, peavad arstid kaaluma rituximabiga säilitusravi pikemat kestust - kuni 5 aastat.

Pemphigus vulgaris

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

Rituximabi 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

Lapsed

Mitte-Hodgkini lümfoom

Lastel vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta, kellel on eelnevalt ravimata kaugelarenenud staadiumis CD20-positiivne DLBCL/BL/BAL/BLL, tuleb rituximabi kasutada kombinatsioonis süsteemse LMB (Lymphome Malin B) kemoteraapiaga (vt tabelid 1 ja 2). Rituximabi soovitatav annus on 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina. Rituximabi annuse kohandamine muu kui kehapiinna järgi ei ole vajalik.

Rituximabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta 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.

Rituximabi ei tohi kasutada CD20-positiivse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga lastel sünnist kuni < 6 kuu vanuseni (vt lõik 5.1).

Tabel 1 Rituximabi annustamine mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel

Tsükkel	Ravipäev	Manustamise üksikasjad
Eelfaas (COP)	Rituximabi't ei manustata	-
Induktsioonravi kuur 1 (COPDAM1)	Päev -2 (vastab eelfaasi 6. päevale) 1. rituximabi infusioon	Esimese induktsioonravi kuuri ajal manustatakse prednisooni osana kemoteraapia kuurist ja seda tuleb manustada enne rituximabi
	Päev 1 2. rituximabi infusioon	rituximabi manustatakse 48 tundi pärast esimest rituximabi infusiooni.
Induktsioonravi kuur 2 (COPDAM2)	Päev -2 3. rituximabi infusioon	Teise induktsioonravi kuuri puhul ei manustata prednisooni rituximabi manustamise ajal.
	Päev 1 4. rituximabi infusioon	rituximabi manustatakse 48 tundi pärast kolmandat rituximabi infusiooni.
Konsolideeriva ravi kuur 1 (CYM/CYVE)	Päev 1 5. rituximabi infusioon	Prednisooni ei manustata rituximabi manustamise ajal.
Konsolideeriva ravi kuur 2 (CYM/CYVE)	Päev 1 6. rituximabi infusioon	Prednisooni ei manustata rituximabi manustamise ajal.
Säilitusravi kuur 1 (M1)	Teise konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) päevad 25...28 rituximabi ei manustata	Algab, kui perifeersetes vererakkude arv on pärast teist konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) taastunud (ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l ja trombotsüütide arv > 100 x 10 ⁹ /l)
Säilitusravi kuur 2 (M2)	Esimese säilitusravi kuuri (M1) 28. päev rituximabi ei manustata	-
ANC = neutrofiilide absoluutarv; COP = tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoon; COPDAM = tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoon, doksorubitsiin, metotreksaat; CYM = tsütarabiin (aratsütiin, Ara-C), metotreksaat; CYVE = tsütarabiin (aratsütiin, Ara-C), veposiid (VP16)		

Tabel 2 Mitte-Hodgkini lümfoomiga laste raviplaan: samaaegne kemoteraapia koos rituximabiga

Tabel 2. Raviplaani koostamine laste raviplaan: samaaegne keemoterapia koos rütmihäirete ravimisega		
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 ² 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 ² , 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 (küpsede B-rakkude äge leukeemia); CSF = tserebrospinaalvedelik; KNS = kesknärvisüsteem; HDMTX = suures annuses metotreksaat; LDH = laktaatdehüdrogenaas		

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Remissiooni induktsioon

Rituximabi soovitatav annus remissiooni induktsiooniks raske ägeda GPA või MPA-ga lastele on 375 mg/m² kehapiina kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Rituximabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni alla 18 aastat ei ole tõestatud muudel näidustustel kui raske äge GPA või MPA.

Rituximabi 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 vaktsiinvälditavate lastehaiguste vastu (nt leetrid, mumps, punetised ja poliomüeliit) (vt lõik 5.1).

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Kõik näidustused

Manustamiskõlblikuks muudetud rituximabil 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 hüpköha, tuleb infusioon otsekohe katkestada. Mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiente tuleb seejärel uurida tuumori lüüsi sündroomi (sh vajalikud laboratoorsed analüüsid) ning kopsuinfiltreeritud olemasolu suhtes (rindkere röntgenuuring). Ühelgi patsiendil ei tohi infusiooni jätkata enne, kui sümptomid on täielikult taandunud ning laboratoorsete analüüside 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.

Täiskasvanute mitte-Hodgkini lümfoom, krooniline lümfotsüüt leukeemia, reumatoidartriit, pemphigus vulgaris, täiskasvanute ja laste granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Esimene infusioon

Soovitatav 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

Rituximabi 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.

Täiskasvanud patsiendid – ainult mitte-Hodgkini lümfoom (NHL) ja krooniline lümfotsüüt leukeemia (CLL):

Kui patsientidel ei esinenud 1. tsükli ajal 3. või 4. astme infusiooniga seotud kõrvaltoimet, võib 2. tsüklis manustada 90-minutilise infusiooni glükokortikoidide sisaldava keemiaravi režiimiga. Alustage kiirusega 20% esimese 30 minuti jooksul manustatud koguannusest ja ülejäänud 80% koguannusest järgmise 60 minuti jooksul. Kui 90-minutilise infusioon on 2. tsüklis talutav, võib ülejäänud raviskeemi manustamisel kasutada sama kiirust (6. või 8. tsükli kaudu).

Kiiremat infusiooni ei tohi manustada patsientidele, kellel on kliiniliselt oluline südame-veresoonkonna haigus, sealhulgas arütmiaid või tõsised infusioonireaktsioonid eelnevale bioloogilisele ravile või rituximabile.

Mitte-Hodgkini lümfoom - lapsed

Esimene infusioon

Soovitatav 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

Rituksimabi 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.

Reumatoidartriit

Järgnev valikuline kiirem infusiooniskeem

Kui patsiendil ei esinenud esimese või järgnevate tavapärase skeemi järgi manustatud rituksimabi 1000 mg annuse infusioonide puhul tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone, võib teise ja järgnevad infusioonid manustada kiiremini kasutades eelmiste infusioonidega samu kontsentratsioone (kontsentratsioon 4 mg/ml, maht 250 ml). Alustada kiirusega 250 mg/tunnis esimese 30 minuti jooksul ning seejärel 600 mg/tunnis järgneva 90 minuti jooksul. Kui kiirem infusioon on talutav, võib seda skeemi kasutada järgnevate infusioonide manustamisel.

Kiiremat infusiooni ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kliiniliselt märkimisväärne kardiovaskulaarne haigus (sh südame rütmihäired) või kellel on varem esinenud tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ükskõik millise bioloogilise ravi või rituksimabi eelneval kasutamisel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või hiire valgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Ägedad raskekujulised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt immuunkomprimeeritud patsiendid.

Raske südamepuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni IV klass) või raske, kontrollimatu südamehaigus ainult ravimi kasutamisel reumatoidartriidi, granulomatoosse polüangiidi, mikroskoopilise polüangiidi ja pemphigus vulgaris'e korral (vt lõik 4.4 muude kardiovaskulaarhaiguste kohta).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Kõikidele rituksimabiga ravi saavatele reumatoidartriidi, GPA, MPA või pemphigus vulgaris'ega patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart. Hoiatuskaart sisaldab olulist ohutusala teavet patsientidele võimaliku suurenenud riski kohta infektsioonide, kaasa arvatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeks.

Rituksimabi kasutamise järgselt reumatoidartriidi ja autoimmuunhaiguste [sh süsteemne erütematoosne luupus (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) ja vaskuliit] raviks ning rituximabi turuletulekujärgsel kasutamisel NHL-i ja KLL-i raviks (kus enamik patsiente olid saanud rituximabi't kombinatsioonis kemoterapiaga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest) 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 rituximabi 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 rituximabiga ravi lõpetamine võib viia seisundi sarnase stabiliseerumise või paranemiseni.

Südame häired

Rituximabi'ga ravitud patsientidel on täheldatud stenokardia, südame rütmihäirete (kodade laperdus- ja virvendusarütmia), südamepuudulikkuse ja/või müokardiinfarkti teket. Seetõttu peab südamehaiguse anamneesiga ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsiente hoolikalt jälgima (vt „Infusiooniga seotud reaktsioonid“ allpool).

Infektsioonid

Toetudes rituximabi toimetehhanismile ja teadmisele, et B-rakkude tähtis roll on normaalse immuunvastuse säilitamine, esineb patsientidel pärast ravi rituximabi'ga suurem risk infektsioonide tekkeks (vt lõik 5.1). Ravi ajal rituximabi'ga võivad tekkida tõsised infektsioonid, sealhulgas surmlõppega juhud (vt lõik 4.8). Rituximabi't ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb aktiivne raskekujuline infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3) või raske immuunpuudulikkus (nt kui CD4 või CD8 rakkude arv on väga väike). Arstid peavad ettevaatusega kaaluma rituximabi 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 rituximabi'ga ravi alustamist on soovitatav kindlaks määrata immunoglobuliinide sisaldus.

Patsiente, kellel tekivad pärast ravi rituximabi'ga infektsiooni nähud ja sümptomid, tuleb kohe uurida ja vastavalt ravida. Enne rituximabi järgneva ravikuuri manustamist tuleb patsiente uuesti uurida võimaliku infektsiooniohu suhtes.

Teavet progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) kohta lugege lõigust „Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia“ eespool.

Rituximabi kasutamise järgselt on teatatud enteroviirusliku meningoentsefaliidi juhtudest, sealhulgas surmlõppega juhud.

B-hepatiidi infektsioon

Rituximabi't saavatel patsientidel on teatatud B-hepatiidi reaktiveerumise juhtudest, sealhulgas surmlõppega juhud. Enamik neist patsientidest said ka tsütotoksilist kemoterapiat. Ühest retsidiveerunud/refraktaarse KLL-iga patsientidel läbi viidud uuringust saadud piiratud andmed näitavad, et rituximabi ravi tagajärjel võib halveneda ka esmase B-hepatiidi infektsiooni lõpptulemus.

Enne ravi alustamist rituximabi'ga 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 rituximabi'ga 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.

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsed tulemused

Infektsioonide seroloogiliste testide valenegatiivsete tulemuste riski tõttu tuleb kaaluda alternatiivsete

diagnostiliste meetodite kasutamist patsientidel, kellel esinevad harvaesinevale infektsioonhaigusele, näiteks Lääne-Niiluse viirusele ja neuroborrelioosile viitavad sümptomid.

Nahareaktsioonid

Teatatud on rasketest nahareaktsioonidest, näiteks toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (Lyelli sündroom) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost rituximabi kasutamisega, tuleb ravi alaliselt lõpetada.

Mitte-Hodgkini lümfoom ja krooniline lümfotsüüt leukeemia

Rituximabi'ga 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.

Rituximabi intravenoosse ravimvormi turuletulekujärgsel kasutamisel on kirjeldatud surmaga lõppenud raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, mis on avaldunud 30 minuti kuni 2 tunni jooksul pärast rituximabi esimese veeniinfusiooni alustamist. Iseloomulikud olid pulmonaalsed ilmingud ja mõnedel juhtudel tekkisid kiire tuumori lüüs ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused lisaks palavikule, külmavärinatele, lihaskangusele, hüpotensioonile, urtikaariale, angioödeemile 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 angioödeemile. 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 interstitsiaalne 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 esmasele 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 kasvajamassi või tsirkuleerivate kasvajarakkude kõrge tasemega ($\geq 25 \times 10^9/l$) patsiente (nagu KLL patsiendid), kellel on suurem risk raske tsütokiini vabanemise sündroomi tekkeks, tohib ravida 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 rituximabiga ravitud patsientidest (sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom, millega kaasneb hüpotensioon ja bronhospasm 10%-l patsientidest), vt lõik 4.8. Need sümptomid on tavaliselt pöörduvad rituximabi infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumide, antihistamiinikumide ja vahel hapniku, intravenoosse naatriumkloriidi lahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisega. 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 rituximabi 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 ravimpreparaadi katkestamist 12 tundi enne rituksimabiga infusiooni alustamist.

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. Rituksimabi on kasutatud 21 patsiendil, kellel viidi läbi autoloogse luuüdi transplantatsioon ning teistel oletatava luuüdi funktsiooni langusega riskigruppidel. Müelotoksilist toimet ei ilmnunud.

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

Immuniseerimised

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsütleukeemiaga patsientidel ei ole uuritud rituksimabi ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ning vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega ei ole soovitatav. Rituksimabiga ravitud patsiendid võivad saada mitte-elusvaktsiine; samas võib väheneda immuunvastuse määr mitte-elusvaktsiinide suhtes. Randomiseerimata uuringus oli rituksimabiga monoterapiat saanud retsidiveerunud madala diferentseerumisastmega mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidel tervete ravimata kontrollisikutega võrreldes madalam immuunvastuse määr pärast vaktsineerimist teetanuse antigeeniga (16% vs. 81%) ja KHL (*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.

Keskmsed ravieelsed antikehade tiitrid antigeenide suhtes (*Streptococcus pneumoniae*, A-gripp, mumps, punetised, tuulerõuged) püsisid vähemalt 6 kuud pärast rituksimabiga ravi.

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

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Rituksimabi 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 sagedamad 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 naatriumkloriidi lahus 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 antihüpertensiivsete 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).
Infusiooniga seotud reaktsioonid

Hilist tüüpi neutropeenid

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

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.

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

Ritüksimabiga 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 rituksimabiga ravi ajal vajalik, tuleb vaktsineerimine lõpule viia vähemalt 4 nädalat enne järgmist ritüksimabi ravikuuri.

Ritüksimabi 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

Ritüksimabi 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 rituksimabiga 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 kasvaja tekkimise riski, kuid olemasolevad andmed ei viita pahaloomuliste kasvaja suurenenud riskile rituksimabi kasutamisel autoimmuunsete

näidustuste korral peale selle, mis on juba seotud autoimmuunse põhihaigusega.

Abiained

Polüsorbaadid

See ravim sisaldab 7 mg polüsorbaat 80 (E433) 10 ml viaalis ja 35 mg polüsorbaat 80 (E433) 50 ml viaalis, mis vastab 0,7 mg/ml (10 ml viaal) või 3,5 mg/ml (50 ml viaal). Polüsorbaadid võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Natrium

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 rituksimabiga ravi järgselt ravi bioloogilise DMARDiga. Nendel patsientidel oli rituksimabiga ravi 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 rituksimabiga 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

Vähesed andmed rituksimabi eritumisest inimese rinnapiima näitavad, et rituksimabi kontsentratsioonid rinnapiimas on väga väikesed (vastündinu suhteline annus < 0,4%). Vähestel juhtudel, kui jälgiti rinnaga toidetud imikuid, kirjeldati normaalset kasvamist ja arengut kuni 2 aasta vanuseni. Neid andmeid on siiski vähe ja pikaajalised mõjud rinnaga toidetud lastele on veel teadmata, seetõttu ei ole imetamine soovitatav ravi ajal rituksimabiga ja optimaalselt 6 kuu jooksul pärast rituksimabiga ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud rituksimabi kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rituximab toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakoloogilise toime ja seni teatatud kõrvaltoimete põhjal ei mõjuta rituximab 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 monoterapiaga (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 järgnevatel infektsioonide puhul ning pärast rituksimabi kaheksa annuse manustamist on see alla 1%.

Infektsioonid (peamiselt bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid) tekkisid kliiniliste 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.

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte rituksimabi monoterapiaga 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", vt allmärkused.

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid, *bronhiit	sepsis, *pneumoonia, *palavikuga kulgev infektsioon, *herpes zoster, *hingamisteede infektsioon, seennakkused, ebaselge etioloogiaga infektsioonid, *äge bronhiit, *sinusiit, B-hepatiit ¹		raske viirus- infektsioon ² <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	enteroviiruslik meningoentsefaliit ^{2,3}
Vere ja lümfsüsteemi häired	neutropeenia, leukopeenia, *febrilne neutropeenia, *trombotsütopeenia	aneemia, *pantsütopeenia, *granulotsütopeenia	hüübimishäired, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümfadenoopaatia		IgM taseme mööduv suurenemine seerumis ³	hilist tüüpi neutropeenia ³
Immuunsüsteemi häired	infusiooniga seotud reaktsioonid, angioödeem	ülitundlikkus		anafülaksia	tuumori lüüsi sündroom, tsütokiini vabanemise sündroom ⁴ , seerumtõbi	infusiooniga seotud äge pöörduv trombotsütopeenia ⁴
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperglükeemia, kehakaalu vähenemine, perifeersed tursed, näo turse, LDH aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia				
Psühhiaatrilised häired			depressioon, närvilisus			
Närvisüsteemi häired		paresteesia, hüpesteesia, agitatsioon, unetus, vasodilatsioon, pearinglus, ärevus	düsgeusia		perifeerne neuropaatia, nägemisnärv paralüüs ⁵	kraniaalne neuropaatia, muude aistingute kaotus ⁵
Silma kahjustused		lakrimatsioonihäire, konjunktiviit			tugev nägemislangus ⁵	
Kõrva ja labürindi kahjustused		kohin kõrvus, kõrvavalu				kuulmislangus ⁵
Südame häired		*müokardiinfarkt ^{5ja7} , arütmia, *kodade virvendus, tahhükardia, *südame häire	*vasaku vatsakese puudulikkus, *supraventrikulaarne tahhükardia, *ventrikulaarne tahhükardia, *stenokardia, *müokardi isheemia, bradükardia	rasked südame häired ^{5 ja 7}	südame- puudulikkus ^{5 ja 7}	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon			vaskuliit (peamiselt naha), leukotsütoklastiline vaskuliit	
Respiratoorsed , rindkere ja mediastiinumi häired		Bronhospasm ³ , respiratoorne haigus, rindkerevalu, hingeldus, kõha suurenemine, nohu	astma, obliteeruv bronhioliit, kopsukahjustus, hüpoksia	interstitiaal- ne kopsuhaigus ⁸	hingamis- puudulikkus ⁵	kopsuinfiltraadid

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Seedetrakti häired	iiveldus	oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, düsfaagia, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia, isutus, kurguärritus	kõhu suurenemine		seedetrakti perforatsioon ⁸	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, lööve, +alopeesia	urtikaaria, higistamine, öine higistamine, +nahakahjustus			rasked villilised naha- reaktsioonid, Stevensi- Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) ⁸	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihastoonuse tõus, lihasvalu, liigesvalu, seljavalu, kaelavalu, valu				
Neerude ja kuseteede häired					neeru- puudulikkus ⁵	
Üldised häired ja manustamisko- ha reaktsioonid	palavik, külmavärinad, asteenia, peavalu	kasvajavalu, õhetus, halb enesetunne, külmasündroom, +väsimus, +värisemine, +hulgiorganpuudulikk us ⁵	infusioonikoha valu			
Uuringud	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 raskekujulistel (≥ 3 . raskusaste NCI üldiste toksilisuse kriteeriumide põhjal) reaktsioonidel. Esitatud on uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus.

¹ sisaldab reaktivatsiooni juhtusid ja esmaseid infektsioone; esinemissagedus baseerub R-FC skeemil retsidiiveerunud/refraktaarse KLL korral

² vt ka infektsioonide lõik allpool

³ täheldatud turuletulekujärgse järelvalve käigus

⁴ vt ka hematoloogiliste kõrvaltoimete lõik allpool

⁵ vt ka infusiooniga seotud reaktsioonide lõik allpool. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtusid

⁶ kraniaalse neuroopaatia sümptomid. Ilmnesid erinevatel aegadel kuni mitme kuu jooksul pärast rituksimabiga ravi lõpetamist

⁷ neid on täheldatud peamiselt olemasoleva südamehaigusega ja/või kardiotoksilist kemoterapiat saanud patsientidel ning need olid enamasti seotud infusiooniga seotud reaktsioonidega

⁸ 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, tundliijyse häire, 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, angioödeem, bronhospasm, oksendamine, iiveldus, urtikaaria/lööve, väsimus, peavalu, kurguärritus, nohu, sügelus, valu, tahhükardia, hüpertensioon, hüpotsensioon, hingeldus, düspepsia, asteenia ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (nagu bronhospasm, hüpotsensioon) tekkisid kuni 12% juhtudest. Mõningatel juhtudel kirjeldatud täiendavad reaktsioonid olid müokardiinfarkt, kodade virvendus, kopsuturse ning äge pöörduv trombotsütopeen. 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

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

Randomiseeritud uuringute rituksimabi sisaldavates rühmades kirjeldati suurema esinemissagedusega piirdunud *Candida* infektsioone ja *Herpes zoster*'it. Raskeid infektsioone kirjeldati ligikaudu 4% rituksimabiga monoterapiat saanud patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud rituksimabi 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 rituksimabiga ravi ajal kirjeldatud muid raskeid viirusinfektsioone (nii esmaseid, reaktiveerumisi kui ägenemisi), millest mõned lõppesid surmaga. Enamik patsiente oli rituksimabi 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)) , enteroviiruse (meningoentsefaliit) ja C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõik 4.4). 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 ilmned enamasti rituksimabi 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 rituksimabi saanud patsientidel on täheldatud Kaposi sarkoomi progresseerumist. Need juhud ilmned ravimi kasutamisel registreerimata näidustustel ning enamik patsiente olid HIV positiivsed.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, kus rituksimabiga 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 rituksimabi 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 rituksimabi 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 rituksimabi 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 püsimist 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 rituksimabi pluss FC-ga. Aneemia esinemissageduse osas erinevused puudusid. Kirjeldatud on mõningaid hilist tüüpi neutropeenia juhtusid, mis ilmned rohkem kui neli nädalat pärast rituksimabi viimast infusiooni. Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmaavaliku 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 ilmnesisid 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 rituksimabiga 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 monoterapia

Eakad (65-aastased ja vanemad):

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

Laialt levinud haigus

Ulatusliku haigusega patsientidel esines 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid rohkem kui ulatusliku haigusega 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 rituksimabiga ravi esmakordselt saanud patsientidega (kõik raskusastmed ja 3./4. raskusastme kõrvaltoimed).

Patsientide alarühmad – rituksimabi kombinatsioonravi

Eakad (65-aastased ja vanemad)

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

DLBCL/BL/BAL/BLL ravikogemus lastel

Ohutusandmete kokkuvõte

Eelnevalt ravimata kauglearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta) läbi viidud mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus manustati Lymphome Malin B (LMB) kemoterapiat koos rituksimabiga või ilma.

Rituksimabi sai kokku 309 last, kes kaasati ohutusanalüüsi populatsiooni. Lastele, kes randomiseeriti saama LMB kemoterapiat koos rituksimabiga või kes kaasati uuringu ühe haruga ossa, manustati rituksimabi annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta ja nad said kokku kuus rituksimabi intravenooset infusiooni (kaks kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal LMB skeemi järgi).

Rituksimabi ohutusprofiil eelnevalt ravimata kauglearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel (vanuses 6 kuud kuni alla 18 aasta) oli kõrvaltoimete tüübi, olemuse ja raskuse poolest üldiselt kooskõlas NHL ja KLL täiskasvanud patsientide teadaoleva ohutusprofiiliga. Rituksimabi lisamine kemoterapiale viis teatud kõrvaltoimete, kaasa arvatud infektsioonide (sealhulgas sepsis) riski suurenemiseni võrreldes ainult kemoterapiaga.

Reumatoidartriidi ravikogemus

Ohutusandmete kokkuvõte

Rituksimabi üldine ohutusprofiil reumatoidartriidi korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgsel perioodil saadud andmetel.

Rituksimabi ohutusprofiil raske reumatoidartriidiga (RA) patsientidel on kokku võetud järgnevatel 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 rituksimabi kliinilistes uuringutes täheldatu põhjal oodatavat kõrvaltoimete profiili (vt lõik 4.4).

Patsiendid said kahenädalase intervalliga 2 x 1000 mg rituksimabi lisaks metotreksaadile (10...25 mg nädalas). Rituksimabi 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 $< 1/100$), 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“, vt allmärkused.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis loeti tingituks rituksimabi manustamisest, olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide üldine esinemissagedus kliinilistes uuringutes oli 23% esimese infusiooni puhul ning see vähenes järgnevate infusioonide puhul. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone esines aeg-ajalt (0,5% patsientidest) ning neid täheldati peamiselt esimese ravikuuri puhul. Lisaks reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes täheldatud rituksimabi 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 rituksimabi saanud reumatoidartriidiga patsientidel

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioonid	bronhiit, sinusiit, gastroenteriit, <i>tinea pedis</i>			PML, B-hepatiidi reaktiveerumine	tõsine viirusinfektsioon ¹ , enteroviiruslik meningoentsefaliit ²
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia ³		hilist tüüpi neutropeenia ⁴	seerumtõve taoline reaktsioon	
Immuunsüsteemi häired	⁵ Infusiooniga seotud reaktsioonid (hüpertensioon, iiveldus, lööve, palavik, sügelus, urtikaaria, kurguärritus, kuumahood, hüpotensioon, nohu, külmavärinad, tahhükardia, väsimus, suu-neelu valu, perifeersed tursed, erüteem)		⁵ Infusiooniga seotud reaktsioonid (generaliseerunud turse, bronhospasm, vilisev hingamine, kõriturse, angioneurootiline turse, üldine sügelus, anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon)			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperkolesteroleemia				
Psühhiaatrilised häired		depressioon, ärevus				
Närvisüsteemi häired	peavalu	paresteesia, migreen, pearinglus, istmikunärvivalu				
Südame häired				stenokardia, kodade virvendusarütmia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt	kodade laperdusarütmia	
Seedetrakti häired		düspepsia, kõhulahtisus, gastroösofageaalne refluks, suuhaavandid, ülakõhuvalu				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		alopeetsia			toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁷	
Lihaste ja luustiku kahjustused		liigesevalu / lihaste ja luustiku valu, osteoartriit, bursiit				
Uuringud	IgM taseme langus ⁵	IgG taseme langus ⁶				

¹ Vt ka infektsioonide lõik allpool.

² Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus

³ Esinemissageduse kategooria on saadud kliinilistes uuringutes rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud laboratoorsete väärtuste põhjal.

⁴ Esinemissageduse kategooria on saadud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

⁵ Infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud reaktsioonid. Vt ka infusiooniga seotud reaktsioonid allpool. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida ülitundlikkuse ja/või toimetehhanismi tõttu.

⁶ Sisaldab rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud tähelepanekuid.

⁷ 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 järgnevatel 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

Ritüksimabiga ravitud patsientidel oli kliinilistes uuringutes teatatud 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.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud tõsistest viirusinfektsioonidest reumatoidartriidiga patsientidel, kes said ravi ritüksimabiga.

Ritüksimabi 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 kemoteraapiaga 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, krambid ja vaimse seisundi muutused koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES/RPLS diagnoosi peab kinnitama aju piltagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immuunsupressiivne ravi ja/või kemoteraapia.

Neutropeenia

Rituksimabiga 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 raskest 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 mikroskoopilise polüangiidi (MPA) korral saadud andmed

Rituksimabiga üldine ohutusprofiil GPA/MPA-ga täiskasvanutel ja lastel põhineb kolmes kliinilises uuringus osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgse järelevalve käigus saadud andmetel.

Remissiooni induktsioon täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 1)

GPA/MPA uuringus 1 said 99 täiskasvanud patsienti GPA ja MPA remissiooni induktsiooniks ravi rituksimabi (375 mg/m² üks kord nädalas 4 nädala jooksul) ja glükokortikoididega (vt lõik 5.1).

Tabelis 5 loetletud GPA/MPA uuringust 1 saadud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on liigitatud kui „sage“ või „väga sage“, on kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus rituksimabi grupis oli $\geq 5\%$ ja suurem kui võrdlusravimi rühmas.

Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Tabel 5 6. GPA/MPA uuringus 1 kirjeldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus rituksimabi saanud täiskasvanud patsientide seas oli $\geq 5\%$ (rituksimab n = 99, esinemissagedus ja suurem kui võrdlusravimi grupis), või turuletulekujärgse järelevalve käigus kirjeldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		kuseteede infektsioon, bronhiit, herpes zoster, nasofarüngiit	tõsine viirusinfektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired		trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		tsütokiinide vabanemise sündroom	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperkaleemia	
Psühhiaatrilised häired	unetus		
Närvisüsteemi häired	pearinglus, treemor		
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon	õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	köha, hingeldus, ninaverejooks	ninakinnisus	
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	düspepsia, kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		akne	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihasspasimid, liigesevalu, seljavalu	lihaskramplikus, lihaste ja luustiku valu, valu jäsemetes	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeersed tursed		
Uuringud		hemoglobiinisalduse vähenemine	
¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus. ² Vt ka infektsioonide lõik allpool.			

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 (rituksimab n = 57) rituksimabi saanud täiskasvanud patsientide seas oli $\geq 5\%$ ja suurem kui võrdlusravimi rühmas, või mida täheldati turuletulekujärgse järelevalve käigus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bronhiit	riniit	tõsine viirusinfektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		hingeldus	
Seedetrakti häired		kõhulahtisus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		pürektsia, gripitaoline haigus, perifeersed tursed	

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	infusiooniga seotud reaktsioonid ³		
¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus. ² Vt ka infektsioonide lõik allpool. ³ Üksikasjalik teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta on toodud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.			

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 vaatlusuuringus 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 immunosuppressantidega (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.

Rituksimabi 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 rituksimabiga 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. Rituksimabi manustati kombinatsioonis intravenoossete glükokortikoididega, mis võivad vähendada nende reaktsioonide esinemissagedust ja raskust.

GPA/MPA uuringus 2 (täiskasvanute säilitusravi uuring) tekkis 12%-l (7/57) rituksimabi rühma patsientidest vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite esinemissagedus oli suurim esimese infusiooni ajal või pärast seda (9%) ning vähenes järgnevatel infusioonide puhul (< 4%). Kõik infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid olid kerged või mõõdukad ning enamik neist kuulusid organsüsteemi klasside „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“ ning

„Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla.

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 rituksimabi 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 rituksimabiga 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. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli ligikaudu 25 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Rituksimabi 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 sagedamad rituksimabi rühmas täheldatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, gastroenteriit, kuseteede infektsioonid ja võõtohatis. 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%), konjunktiviit (20%), nasofarüngiit (20%), alumiste hingamisteede infektsioonid (16%), sinusiit (16%), ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonid (16%), kõrvapõletik (12%), gastroenteriit (12%), farüngiit (12%), kuseteede infektsioon (12%). Tõsistest infektsioonidest teatati 7 patsiendil (28%) ning nendest kõige sagedasemad olid gripp (2 patsiendil [8%]) ja alumiste hingamisteede infektsioon (2 patsiendil [8%]).

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud tõsistest viirusinfektsioonidest GPA/MPA-ga patsientidel, kes said ravi rituksimabiga.

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 südamete häirete esinemissagedus 6 kuu möödudes ligikaudu 273 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% CI 149...470). Raskete südamete 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 piltdiagnostika. Kirjeldatud juhtude puhul esinesid teadaolevad riskitegurid, sealhulgas patsiendi põhihaigus, hüpertensioon, immunosupressiivne ravi ja/või kemoteraapia.

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.

Hüpogammaglobulineemia

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

GPA/MPA uuringus 1 täheldati 6 kuu möödudes ritüksimabi 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 suurenenud 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 ritüksimabi grupis (üks ravikuur) ja 23%-l tsüklofosfamiidi grupis. Neutropeeniat ei seostatud raskete infektsioonide esinemissageduse täheldatud tõusuga ritüksimabiga ravitud patsientide seas.

GPA/MPA uuringus 2 oli erineva raskusastme neutropeenia esinemissagedus ritüksimabiga 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

Ritüksimabi üldine ohutusprofiil pemphigus vulgaris'e korral põhineb kahes kliinilises uuringus osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgse järelevalve käigus saadud andmetel.

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 kontrolliga 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 intravenoosset säilitusannused manustati 12. ja 18. kuul. Retsidiivi korral võisid patsiendid saada 1000 mg intravenoosset (vt lõik 5.1).

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

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

PV uuringutes 1 ja 2 või turuletulekujärgse järelvalve kestel esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 7 on toodud PV uuringutes 1 ja 2 täheldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on liigitatud kui „sage“ või „väga sage“. PV uuringus 1 määratleti kõrvaltoimetena kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus rituksimabiga ravitud PV patsientide seas oli $\geq 5\%$ 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 rituksimabi rühmas oli $\geq 5\%$ ja mis hinnati raviga seotuks. Ainult turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed ja kõrvaltoimed, mille puhul ei olnud võimalik kindlaks määrata esinemissagedust, on loetletud tulbas „teadmata“, vt allmärkused.

Tabel 7 PV uuringus 1 (kuni 24. kuuni) ja PV uuringus 2 (kuni 52. nädalani) rituksimabiga ravi saanud *pemphigus vulgaris*'ega patsientidel või turuletulekujärgse järelvalve käigus täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Herpesviirusinfektsioon <i>Herpes zoster</i> Suu herpes Konjunktiviit Nasofarüngiit Suuõõne kandidiaas Kuseteede infektsioon	Tõsine viirusinfektsioon ^{1,2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Naha papilloom	
Psühhiaatrilised häired	Püsiv depressiivne häire	Depressioon Ärrituvus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	
Südame häired		Tahhükardia	
Seedetrakti häired		Ülakõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Sügelus Urtikaaria Nahakahjustus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaste ja luustiku valu Liigesevalu Seljavalu	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Jõuetus Püreksia	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid ³		
¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalvekäigus. ² Vt ka infektsioonide lõik allpool. ³ 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 sagedamad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid/eelistatud terminid PV uuringus 1 olid peavalud, külmavärinad, kõrge vererõhk, iiveldus, jõuetus ja valu. Kõige sagedamad 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 teatati vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon, mille raskusaste oli 1 või 2. 4 patsiendil 15-st teatati ≥ 3 . raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis viisid rituksimabiga ravi lõpetamiseni; kolmel patsiendil neljast tekkis tõsine (eluohklik) 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, lülivahekettapõletik, 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, nasofarüingiit, suuõõne kandidiaas ja kuseteede infektsioon. Tõsised infektsioonid tekkisid kuuel rituksimabi rühma patsiendil (9%).

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud tõsistest viirusinfektsioonidest PV-ga patsientidel, kes said ravi rituksimabiga.

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

metüülprednisolooni intravenoossest 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rituksimabi intravenoosse ravimvormi soovitatud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Inimestel seni testitud rituksimabi suurim intravenoosne annus on 5000 mg (2250 mg/m²), 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 rituksimabi üleannustamise juhtu. Kolme juhuga kõrvaltoimeid ei kaasnud. Kaks kirjeldatud kõrvaltoimet olid gripitaolised sümptomid rituksimabi 1,8 g annuse manustamisel ja surmaga lõppenud hingamispuudulikkus rituksimabi 2 g annuse puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FA01

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

Rituksimab 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 seandumisel. CD20 ei ringle vereplasmas vaba antigeenina ja seetõttu ei konkureeri antikehade seandumiskohtadele.

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 seandumisest, ja antikehadest sõltuv tsütotoksiline reaktsioon, mis on vahendatud ühe või enama granulootsüütide, makrofaagide ja killer-rakkude pinnal paikneva Fcγ retseptori poolt. Samuti on näidatud, et rituksimabi seundumine B-lümfotsüütide pinnal asuval CD20 antigeenile põhjustab raku surma apoptoosi teel.

Farmakodünaamilised toimed

Rituksimabi esimese annuse manustamise järgselt langes perifeersete B-rakkude arv alla normi. Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatõttu 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 taastumisaegani 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/m² 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 efektiivsus ja ohutus

Kliiniline efektiivsus ja ohutus mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia puhul

Follikulaarne lümfoom

Monoteraapia

Esmakordne ravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas
Peamises kliinilises uuringus said retsiveerunud või ravile raskesti alluva madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga 166 patsienti 375 mg/m² rituksimabi veeniinfusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Ravieesmärgil rituksimabi saanud rahvastikurühmas oli üldine reageerimine ravile 48% (CI_{95%} 41%...56%) - 6% täielik ravivastus ja 42% osaline ravivastus. Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 13 kuud. Eirirühmade 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 kõrgeenenud 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 haaratuseta 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/m² 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 ≥ 10 cm), madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkin lümfoomiga patsienti 4 rituksimabi 375 mg/m² annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 36% (CI_{95%} 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/m² 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_{95%} 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 kemoteeraapiaga

Avatud randomiseeritud uuringus osales kokku 322 varem ravi mittesaanud follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes randomiseeriti saama CVP-kemoteeraapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval), 8 tsükli iga 3 nädala järel või rituksimabi 375 mg/m² 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 kemoteeraapia 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 kemoteeraapia 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, mitmekeskeselises 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/m² 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).

Rituksimabi 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 Rituksimabi säilitusravi pikaajalist kasu PFS, EFS, TNLT ja TNCT puhul (tabel 9).

Tabel 9 Ülevaade efektiivsuse tulemustest rituksimabi 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	Rituksimab N=505	Vaatlus N=513	Rituksimab N=505
Esmane efektiivsus				
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%	
Teisene efektiivsus				
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) log-rank p-väärtus riskitiheduste suhe (95% CI) riski vähenemine	NR 0,0011 0,60 (0,44, 0,82) 40%	NR 0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39%
Üldine ravivastus * hii-ruudu p väärtus koefitsient (95% CI)	55% <0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	74% <0,0001 2,43 (1,84; 3,22)
Täielik ravivastus (CR/CRu)* hii-ruudu p väärtus Šansside suhe (95% CI)	48% <0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	67% <0,0001 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: aegjärgmise keemiaravini; TNL T: aegjärgmise 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/m² kehapiinna 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 ¹⁾
Esmane efektiivsus				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ Tulemused kalkuleeritud riskisuhete järgi

²⁾ 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 retsidiivi, 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 Coxi 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 juhu tekkeni (kuud)			Riski vähenemine
	Vaatlus (N = 167)	Rituksimab (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 ^a	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; ^a: kehtib ainult täieliku ravivastuse saavutanud patsientide kohta

Rituksimabi säilitusravi efektiivsus leidis kinnitust kõigis analüüsitud alagruppides, hoolimata induktsioonravi skeemist (CHOP või R-CHOP) või induktsioonraviga saavutatud ravivastuse kvaliteedist (CR või PR) (tabel 11). Rituksimabi 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 suurerakuline B-lümfootsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Randomiseeritud avatud uuringus said 399 eelneva ravita eakat patsienti (vanus 60...80 aastat), kellel esines difuusne suurerakuline B-lümfoom, kaheksa tsükli CHOP-kemoterapiat (tsüklofosfamiid 750 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m²/päevas 1. kuni 5. päeval) iga 3 nädala järel või raviskeemi rituksimab annuses 375 mg/m² 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 staatuse osas uuringu alustamisel. Lõpliku analüüsi järgi seostati R-CHOP ravi kliiniliselt ja statistiliselt olulise sündmusevaba elulemuse pikenemisega (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. tsüklit 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, ekstrapodaalne 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 ravimata ja 552 retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsienti saama kas FC kemoterapiat (fludarabiin 25 mg/m², tsüklofosfamiid 250 mg/m², päevadel 1...3) iga 4 nädala järel 6 tsüklit või rituksimabi kombinatsioonis FC-ga (R-FC). Rituksimabi manustati annuses 375 mg/m² esimese tsükli jooksul üks päev enne kemoterapiat ja annuses 500 mg/m² iga järgneva ravitsükli 1. päeval. Patsiendid lülitati retsidiveerunud/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) retsidiveerunud/refraktaarse KLL uuringus (tabel 13).

Esmavaliku ravi uuringus oli pärast vaatlusperioodi mediaanse ajaga 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 kemoterapia ees ($p = 0,0319$, logaritmiline astaktest) (tabel 12a). Progressioonivaba elulemuse paranemist täheldati järjekindlalt enamikes patsiendi alagruppides, mida analüüsiti uuringueelse haigusriski 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 mediaanne aeg 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

mediaanne aeg 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 ravieelsele 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 kemoteraapia skeemidega (sh CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiin ja kladriibiin) 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 kemoteraapiaga.

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) kemoteraapiat (kortikosteroidid, vinkristiin, tsüklofosfamiid, suures annuses metotreksaat, tsütarabiin, doksorubiitsiin, etoposiid ja intratekaalne kolmikravi [metotreksaat/tsütarabiin/kortikosteroid]) kasutati üksinda või kombinatsioonis rituksimabiga. Kaugelearenenud staadiumit määratletakse kui III staadiumit kõrgenenud LDH tasemega („B-kõrge“) [LDH üle kahe korra kõrgem täiskasvanute normivahemiku ülempiirist ($> N \times 2$)] või mis tahes IV staadiumit või BAL-i. Patsiendid randomiseeriti saama kas LMB kemoteraapiat

või kuut rituksimabi intravenooset infusiooni annuses 375 mg/m² kehapinna 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 astaktesti p-väärtus 0,0006	
	Kohandatud Cox'i mudeli HR 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3 aasta EFS määr	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 surma	8 surma
	Ühepoolse logaritmilise astaktesti p-väärtus 0,0061	
	Kohandatud Cox'i mudeli HR 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3 aasta OS määr	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
CR määr	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Esmase efektiivsusanalüüs näitas EFS-i kasu rituksimabi lisamisel LMB kemoterapiale võrreldes ainult LMB kemoterapiaga, kus Cox'i regressioonianalüüsist saadud ning rahvusrühma, 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 lümfotsütleukeemia korral ning sünnist kuni < 6 kuu vanuste laste kohta CD20-positiivse difuusse B-suurrakk-lümfoomi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus reumatoidartriidi korral

Rituksimabi 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. Rituksimabi manustati kahe veeniinfusioonina 15-päevase vahega. Patsiendid said kombinatsioonis metotreksaadiga 2 x 1000 mg rituksimabi veeniinfusioonina või platseebo. 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 rituksimabi nädalatel 24...56 vastavalt avatud jätku-uuringu protokollile.

Rituksimabi 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. Rituksimab ei ole näidustatud nendele patsientidele, kuna ohutusandmed pikaajalise rituksimabi ravi kohta on ebapiisavad, eriti pahaloormuliste kasvaja ja PML'i tekkeriski osas.

Haiguse aktiivsuse tulemused

Rituksimabi 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/keskmine)	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

Struktuurseid 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'iga-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 × 1000 mg
Uuring 1	(n = 184)	(n = 273)
Keskmine muutus algväärtusest:		
Modifitseeritud Sharpi	2,30	1,01*
koguskoor		
Erosiivsuse aste	1,32	0,60*
Liigesepilu kitsenemise skoor	0,98	0,41**
Radioloogilise muutuseta patsientide	46%	53%, NS
protsent		
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 0,1	n = 298 -0,4***
HAQ-DI keskmine muutus		
% HAQ-DI MCID	20%	51%
FACIT-T keskmine muutus	-0,5	-9,1***
	n = 197 0,9	n = 294 5,8***
SF-36 PHS keskmine muutus		
% 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: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$ MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$ **Efektiivsus 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.

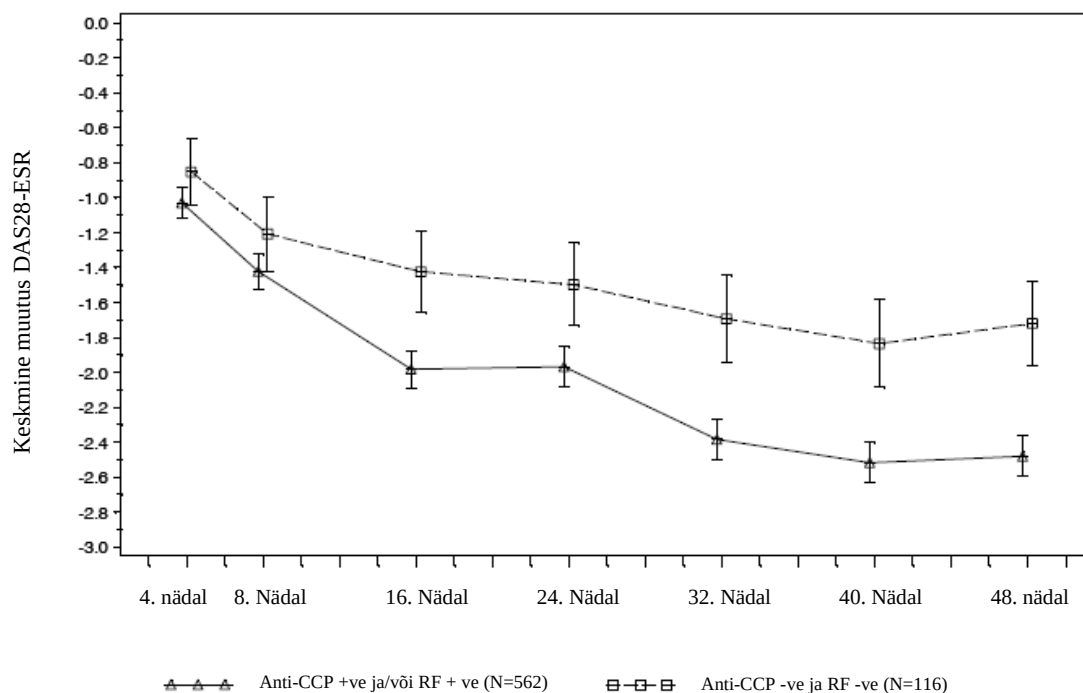
Efektiivsuse tulemusi rituksimabiga ravitud patsientidel analüüsiti autoantikehade staatuse alusel enne ravi alustamist. 24. nädalal oli patsientidel, kes olid ravieelselt seropositiivsed RF ja/või anti-CCP suhtes, oluliselt suurem tõenäosus ACR20 ja 50 ravivastuse saavutamiseks võrreldes seronegatiivsete 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 Efektiivsuse 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 * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

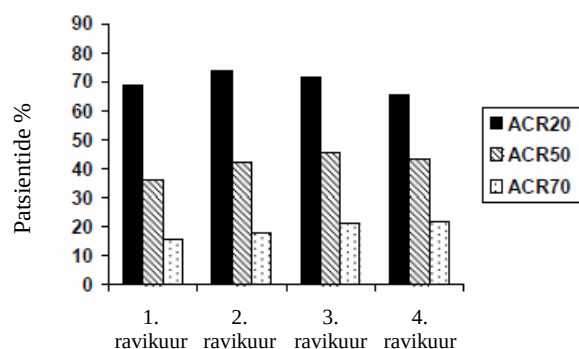
Joonis 1: DAS28-ESR muutus algväärtusest ravieelse autoantikehade staatuse järgi:



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 ilmnesisid 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 efektiivsus ja ohutus granulomatoosse polüangiidi (GPA) ja mikroskoopilise polüangiidi (MPA) puhul

Remissiooni induktsioonravi täiskasvanutel

Aktiivse võrdlusravimiga randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud mitmekeskuselises samaväärsuse uuringus (GPA/MPA uuring 1) osales GPA/MPA uuringus 1 osales aktiivse võrdlusravimiga randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud 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/m²) 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*)

	Rituksimab (n = 99)	Tsüklofosfamiid (n = 98)	Ravierinevus (Rituksimab - tsüklofosfamiid)
Protsent	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (-3,2%, 24,3%) ^a

• CI = usaldusvahemik.

• * Halvima juhu meetod

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

^b 95,1% usaldustase näitab täiendavat alfa-väärtust 0,001, et põhjendada efektiivsuse vaheanalüüsi.

Tabel 20 Täielik remissioon 6. kuul haiguse staatuse järgi

	Rituksimab	Tsüklofosfamiid	Erinevus (CI 95%)
Kõik patsiendid esmakordselt diagnoositud korduv	n = 99 n = 48 n = 51	n = 98 n = 48 n = 50	
Täielik remissioon			
Kõik patsiendid	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Esmakordselt diagnoositud	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6, 15,3)
Korduv	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 kontrolliga 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 retsidiveeruv 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 intravenooset infusiooni kahe nädalase vahetega (1. ja 15. päeval), millele järgnes 500 mg intravenooset 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.

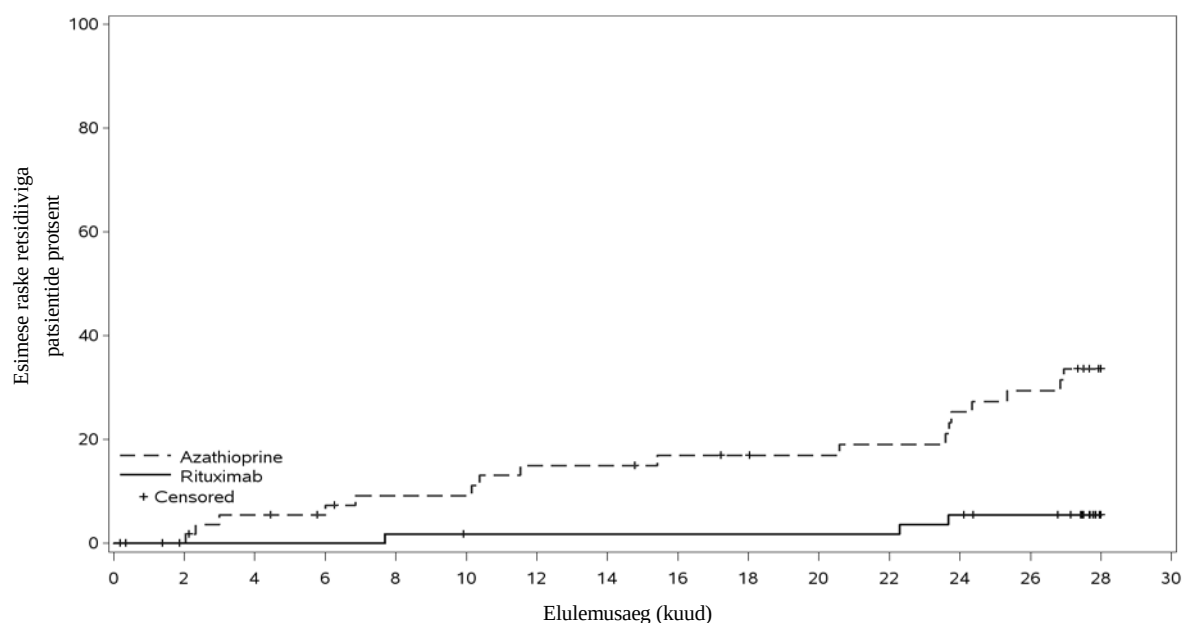
Esmane tulemusnäitaja oli raskete retsidiivide määr 28. kuul.

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
Ritüksimab	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
Ritüksimab	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) ritüksimabiga ravitud patsientidest. Säilitusravi kliinilises uuringus puudus ADA leiul negatiivse mõju tendents või ilmne negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

Lapsed

Uuring WA25615 (PePRS) oli ühe uuringurühmaga mitmekeskuseline avatud kontrollrühmata uuring, kus osales 25 raske ägeda GPA või MPA-ga last (vanuses ≥ 2 kuni < 18 aastat). Uuringus osalenud patsientide mediaanne vanus 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. Kaheksateistkümnel 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 esialgsest 6-kuulisest remissiooni induktsiooni faasist koos minimaalselt 18-kuulise järelkontrolliga, kokku maksimaalselt kuni 54 kuud (4,5 aastat). Enne esimest ritüksimabi infusiooni pidid patsiendid saama veenisiseselt vähemalt 3 annust metüülprednisolooni (30 mg/kg ööpäevas, mitte üle 1 g ööpäevas). Kliinilise vajaduse korral võidi manustada veenisisesest metüülprednisolooni ööpäevaseid lisaannuseid (kuni kolm annust). Remissiooni induktsiooni raviskeem sisaldas ritüksimabi nelja üks kord nädalas manustatud intravenooset infusiooni annuses 375 mg/m² kehapiinna 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 ritüksimabi 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 intravenoosset 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 ≥ 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 kakskümmend neli patsienti 25-st (96%) 6. kuul või 6. kuuks suukaudse glükokortikosteroidi annust järk-järgult 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või annuseni ≤ 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/m² 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 ^a
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. ^a efektiivsuse tulemused on uurivad ja nende tulemusnäitajate puhul nõuetekohast statistilist testimist läbi ei viidud. Ravi rituksimabiga (375 mg/m ² 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 efektiivsus ja ohutus pemphigus vulgaris'e puhul

PV uuring 1 (uuring ML22196)

Selles randomiseeritud avatud kontrolli 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 mõõduka 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 (mõõduka 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 □□2 kuud).

PV uuringu 1 tulemused

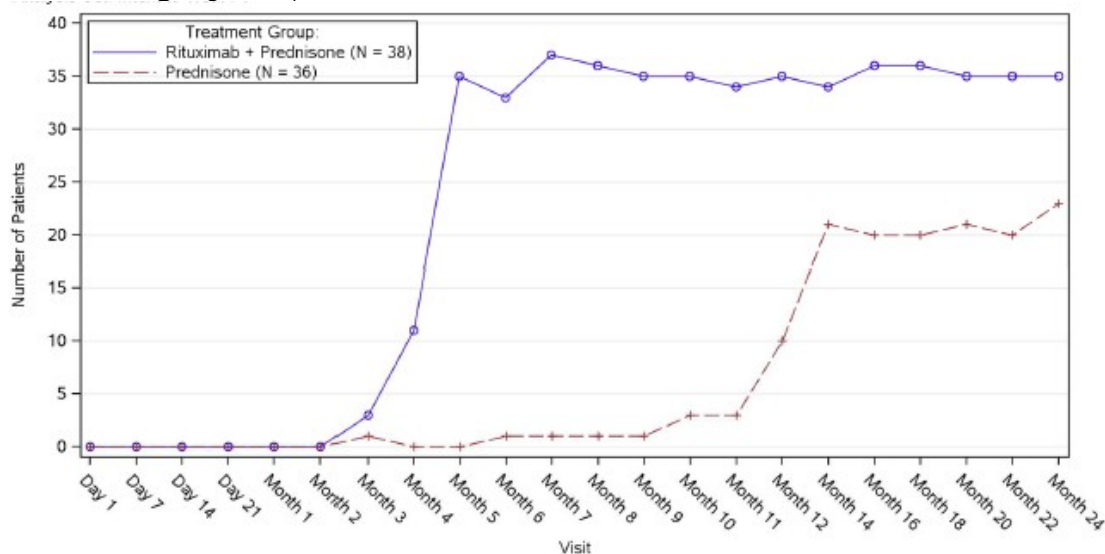
Uuring näitas statistiliselt olulisi tulemusi rituksimabi ja väikeses annuses prednisooni puhul võrreldes standardannuses prednisooniga CROff □□2 kuud saavutamisel 24. kuul PV patsientidel (vt tabel 22).

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 ^a	95% CI ^b
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a p-väärtus on saadud Fisheri täpsustestist p-keskväärtuse korrigeerimisega.				
^b 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 (≤ 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 ≥ 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 ekvivalendi 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 ≥ 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 ≥ 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 teiste näitajate (sealhulgas kumulatiivne suukaudse kortikosteroidi annus, haiguse ägenemiste koguarv ja tervisega seotud elukvaliteedi muutus, mille mõõtmiseks kasutati dermatoloogia elukvaliteedi indeksit) analüüs kinnitas rituksimabi statistiliselt olulisi tulemusi võrreldes MMF-iga. Teiste 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 omadusedMitte-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/m²), olid tüüpilised populatsiooni mittespetsiifilise kliirensi (CL₁), spetsiifilise kliirensi (CL₂), millele tõenäoliselt aitasid kaasa B-rakud või kasvajakollete suurus, ning tsentraalse looži jaotusruumala (V₁) 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 CL₂ varieeruvusele andmetes, mis saadi 161 patsiendilt, kes said ravimit annuses 375 mg/m² veeniinfusioonina 4 nädalaannusena. Suurema CD19-positiivsete rakkude arvu või kasvajakolletega patsientidel oli suurem CL₂. Ent suur osa CL₂ individuaalsest varieeruvusest jäi püsima pärast CD19-positiivsete rakkude ja kasvajakollete suuruse järgi korrigeerimist. V₁ varieerus kehapinna suuruse ja CHOP-ravi järgi. Kehapinna suuruse vahemiku (1,53...2,32 m²) ja samaaegse CHOP-ravi mõju V₁ 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/m² veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 4 annust. Pärast neljandat infusiooni oli keskmine C_{max} 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/m² veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 8 annust. Keskmine C_{max} 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/m² kombinatsioonis 6 tsükli CHOP-kemoteraapiaga, oli rituksimabi farmakokineetiline profiil sarnane ravimi monoteraapiaga 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/m²) kummagi induktsioonravi tsükli ajal (tsüklid 1 ja 2), millele järgnes üks rituksimabi intravenoosne infusioon (375 mg/m²) 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_{min}) (tabel 24). Kasvaja väiksem ravieelne suurus on seotud suurema ekspositsiooniga, mis tuleneb väiksemast aegsõltuvast kliirensist, kuid erinevate kasvajasuuruste poolt mõjutatud süsteemsed ekspositsioonid püsivad ekspositsioonivahemikus, mis on efektiivne ja aktsepteeritava ohutusprofiiliga.

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

Vanuserühm	≥ 6 kuud kuni < 3 aastat	≥ 3 kuni < 12 aastat	≥ 12 kuni < 18 aastat
C _{min} (µg/ml)	47,5 (0,01...179)	51,4 (0,00...182)	44,1 (0,00...149)
AUC _{1...4 tsükli} (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_{min} on määratud 4. tsükliks enne annustamist.

Krooniline lümfootsütleukeemia

Rituksimabi manustati veeniinfusiooni teel esimese tsükli annuses 375 mg/m², mida suurendati 500 mg/m²-ni iga tsükkel viie annuse puhul kombinatsioonis fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga KLL patsientidel. Keskmine C_{max} (N = 15) oli 408 µg/ml (vahemik 97...764 µg/ml) pärast viiendat 500 mg/m² infusiooni ja keskmine terminaalne poolväärtusae 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 tasakaalukontsentratsioon 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. Maksavõi neerukahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Rituksimabi farmakokineetikat hinnati pärast kahe 500 mg ja 1000 mg intravenoosse annuse manustamist 1. ja 15. päeval neljas uuringus. Kõikides uuringutes oli rituksimabi farmakokineetika proportsionaalne annusega uuritud annusevahemiku piires. Rituksimabi keskmine C_{max} pärast esimest infusiooni jäi vahemikku 157...171 µg/ml 2 x 500 mg annuse puhul ja vahemikku 298...341 µg/ml 2 x 1000 mg annuse puhul. Pärast teist infusiooni jäi keskmine C_{max} vahemikku 183...198 µg/ml 2 x 500 mg annuse ja vahemikku 355...404 µg/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.

Rituksimabi farmakokineetikat hinnati pärast kahe 500 mg ja 1000 mg intravenoosse annuse manustamist kordusravina teise ravikuuri ajal. Rituksimabi keskmine C_{max} pärast esimest infusiooni oli 170...175 µg/ml 2 x 500 mg annuse ja 317...370 µg/ml 2 x 1000 mg annuse puhul. C_{max} pärast teist infusiooni oli 207 µg/ml 2 x 500 mg annuse puhul ja jäi vahemikku 377...386 µg/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. Rituksimabi farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad kahe ravikuuri jooksul.

Anti-TNF ravile mitteallunud patsientidel olid sama annustamisskeemi puhul (2 x 1000 mg, intravenooset, 2-nädalane manustamisintervall) farmakokineetilised näitajad sarnased: keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 369 µg/ml ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 19,2 päeva.

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Täiskasvanud

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas andmeid 97-lt GPA ja MPA patsiendilt, kes said rituksimabi 375 mg/m² üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan 23 päeva (vahemik 9...49 päeva). Rituksimabi 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) µg/mL, 2,1 (0...29,3) µg/mL ja 10 302 (3653...21 874) µg/mL*päevad. Täiskasvanud GPA ja MPA patsientidel on rituksimabi 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 rituksimabi 375 mg/m² üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaja mediaan 22 päeva (vahemik 11...42 päeva). Rituksimabi 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). 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]) 382,8 (270,6...513,6) µg/mL, 0,9 (0...17,7) µg/mL ja

9787 (4838...20 446) µg/mL*päevad. GPA või MPA-ga lastel olid rituksimabi farmakokineetilised näitajad sarnased täiskasvanud GPA või MPA patsientidel täheldatuga, kui võeti arvesse kehapinna 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 vastsündinud loomadel. Nendel loomadel 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

Natriumkloriid

Trinaatriumtsitraatdihüdraat (E331)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Truxima't hoida temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 10 päeva jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Truxima't külmkappi tagasi panna.

Lahjendatud ravim

0.9% naatriumkloriidilahusega valmistatud rituksimabi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 60 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C ja seejärel 24 tunni jooksul toatemperatuuril (≤ 30 °C) või 10 päeva temperatuuril ≤ 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

Truxima 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.

Truxima 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 või 2 (2 x 1) viaali (mitmepakend).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Truxima ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt. Arvutatud kontsentratsioonini (1...4 mg/mL rituksimabi) lahjendamiseks tuleb vajalik kogus Truxima infusioonikonsentraati 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

Truxima 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
EU/1/16/1167/002

Truxima 500 mg infusioonilahuse kontsentraat
EU/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. veebruar 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. noviember 2021

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 I, CLT1)
23 Academy-ro
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korea Vabariik

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles, 06410, Biot,
Prantsusmaa

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
Saksamaa

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 ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete 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 Ravimiameti 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.

Kui perioodilise ohutusuaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Mitteonkoloogilised näidustused:

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

Ravimiteave

Patsiendi hoiatuskaart

Patsiendi hoiatuskaart Truxima 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.

Patsiendi hoiatuskaardi peab enne levitamist heaks kiitma kohalik pädev asutus.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Truxima 100 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal 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 kontsentratsioon
100 mg/10 mL
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks 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. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.
Võib hoida temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 10 päeva jooksul, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg.

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/1/16/1167/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

truxima 100 mg

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
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Truxima 100 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
rituksimab
intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist

3. KÕLBLIK KÜSIAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

(10 mg/mL)
100 mg / 10 mL

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Truxima 500 mg infusioonilahuse kontsentratriuksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal 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 viaal

2 (2 x 1) viaali (mitmepakend)

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.

Võib hoida temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 10 päeva jooksul, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg.

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/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

truxima 500 mg

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
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Truxima 500 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)
500 mg / 50 mL

6. MUU

<u>Truxima (rituksimab) hoiatuskaart</u> <u>mitteonkoloogiliste haigustega patsientidele</u> Miks see kaart on mulle antud? Selle ravimi kasutamisel võib suurenedä tõenäosus infektsioonide tekkeks. Sellel kaardil on kirjas järgmine teave: • Mida on vaja teada enne Truxima manustamist • Millised on infektsiooninähud • Mida teha, kui arvate, et teil võib olla tekkinud infektsioon. Kaardi tagaküljel on kirjas ka teie nimi ning arsti nimi ja telefoninumber. Mida ma pean selle kaardiga tegema? • Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas – näiteks rahakotis või käekotis. • Näidake seda kaarti igale teie ravis osalevale arstile, meditsiiniõdele või hambaarstile, mitte ainult Truxima'ga-ravi määranud raviarst-spetsialistile. Kandke seda kaarti endaga kaasas 2 aastat pärast Truxima viimase annuse manustamist. See on vajalik, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi lõppu. Millal ei tohi Truxima't manustada? Truxima't ei tohi manustada juhul, kui teil on äge infektsioon või tõsine probleem immuunsüsteemiga. Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui te saate või olete varem saanud ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, kaasa arvatud keemiaravi. Millised on infektsiooninähud? Pöörake tähelepanu järgnevalt loetletud võimalikele infektsiooninähtudele: • Palavik või püsiv köha • Kehakaalu langus • Valu ilma ennast vigastamata • Üldine halb enesetunne või loidus.	Mida ma pean veel teadma? Harva võib Truxima põhjustada tõsist ajunakkust, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). See haigus võib lõppeda surmaga. • PML'i sümptomid on järgmised: - Segasus, mälukaotus või mõtlemishäired - Tasakaaluhäired, kõndimisraskused või kõnehäired - Ühe kehapoole jõuetus või nõrkus - Ähmane nägemine või nägemise kaotus. Kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde. Teavitage neid ka sellest, et saate ravi Truxima'ga. Kust saada lisateavet? Lisateabe saamiseks lugege Truxima pakendi infolehte. Ravi alguse kuupäev ja kontaktandmed Kõige viimase infusiooni kuupäev: _____ Esimese infusiooni kuupäev: _____ Patsiendi nimi: _____ Arsti nimi: _____ Arsti kontaktandmed: _____ Tervishoiutöötajaga kohtudes peab teil kindlasti kaasas olema kõikide kasutatavate ravimite nimekiri. Kui teil on küsimusi sellel kaardil oleva teabe kohta, palun pöörduge oma arsti või meditsiiniõde poole.
---	---

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

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Truxima 100 mg infusioonilahuse kontsentraat Truxima 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

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 Truxima ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Truxima teile manustamist
3. Kuidas Truxima't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Truxima't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Truxima ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Truxima

Truxima 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 Truxima't kasutatakse

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

a) Mitte-Hodgkini lümfoom

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

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

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

Lastele ja noorukitele manustatakse Truxima't koos keemiaraviga.

b) Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL) on täiskasvanutel kõige sagedamini esinev leukeemia vorm. KLL kahjustab teatud lümfotsüüte, B-rakke, ning saab alguse luuüdist ja levib lümfisõlmedesse. KLL patsientidel on liiga palju hálbinud lümfotsüüte, mis kuhjuvad peamiselt luuüdis ja veres. Nende hálbinud B-lümfotsüütide vohamine põhjustab teil esinevaid sümptomeid. Truxima kombinatsioonis keemiaraviga hävitab need rakud, mis eemaldatakse organismist järk-järgult bioloogiliste protsesside kaudu.

c) Reumatoidartriit

Truxima't kasutatakse reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigesehaigus. B-lümfotsüüdid osalevad mõnede teil esinevate sümptomite tekkes. Truxima't kasutatakse reumatoidartriidi raviks inimestel, kes on juba proovinud teisi ravimeid, kuid nende toime on kas lakanud või ei ole olnud piisavalt tõhus või need on põhjustanud kõrvaltoimeid. Truxima't kasutatakse tavaliselt koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

Truxima aeglustab reumatoidartriidist põhjustatud liigesekahjustuse süvenemist ja parandab igapäevase tegevusega toimetuleku võimet.

Parimat Truxima'ga-ravile reageerimist täheldatakse patsientidel, kellel on positiivne reumatoidfaktori (RF) või anti-CCP (*anti-Cyclic Citrullinated Peptide*) leid veres. Mõlemad analüüsid on reumatoidartriidi korral sageli positiivsed ja aitavad kinnitada diagnoosi.

d) Granulomatoosne polüangiit või mikrokoopiline polüangiit

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

Granulomatoosne polüangiit ja mikrokoopiline 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.

e) *Pemphigus vulgaris* (harilik villtõbi)

Truxima'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 Truxima kasutamist

Truxima'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 reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit, mikrokoopiline polüangiit või *pemphigus vulgaris*.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla hepatiidi nakkus. Üksikutel juhtudel võib Truxima 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 Truxima manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Arst võib teid Truxima'ga-ravi ajal eriti hoolikalt jälgida.

Pidage oma arstiga nõu ka juhul, kui te arvate, et võite lähiajal vajada mõnda vaktsineerimist, sealhulgas vaktsineerimised, mis on vajalikud enne teistesse riikidesse reisimist. Teatud vaktsiine ei tohi manustada samal ajal koos Truxima'ga või Truxima manustamisele järgnevate kuude jooksul. Arst kontrollib, kas te peaksite enne Truxima manustamist saama mõnda vaktsiini.

Kui teil on reumatoidartriit, 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. Truxima avaldab mõju rakkudele, mis aitavad nakkuste vastu võidelda, ning te peate enne Truxima manustamist ootama, kuni nakkus on möödunud. Palun teavitage oma arsti ka sellest, kui teil on varem esinenud palju nakkusi või kui teil esineb raskeid nakkusi.

Lapsed ja noorukid

Mitte-Hodgkini lümfoom

Truxima't saab kasutada mitte-Hodgkini lümfoomi, eeskätt CD20-positiivse difuusse B-suurrakk-lümfoomi

(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 mikroskoopiline polüangiit

Truxima't võib kasutada granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoosiks) või mikroskoopilise polüangiidi raviks lastel ja noorukitel alates 2 aasta vanusest. Truxima 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 Truxima

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 Truxima võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Truxima toimet.

Eriti tähtis on arstile rääkida sellest:

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

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Truxima 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 Truxima võib läbida platsentat ja avaldada mõju lapsele.

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

Truxima eritub väga vähesel määral rinnapiima. Kuna pikaajalised mõjud rinnaga toidetavale lapsele on teadmata, ei ole ettevaatuse mõttes soovitatav last rinnaga toita ravi ajal Truxima'ga ja 6 kuu jooksul pärast ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Truxima sisaldab polüsorbaat 80

See ravim sisaldab 7 mg polüsorbaat 80 (E433) 10 ml viaalis ja 35 mg polüsorbaat 80 (E433) 50 ml viaalis, mis vastab 0,7 mg/ml (10 ml viaal) või 3,5 mg/ml (50 ml viaal). Polüsorbaadid võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Truxima 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 Truxima't manustatakse

Kuidas Truxima manustatakse

Truxima't manustab teile selle ravimi kasutamiskogemusega arst või meditsiiniõde. Selle ravimi

manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes. Truxima't manustatakse alati veeniinfusiooni teel.

Ravimid, mida manustatakse enne Truxima igakordset manustamist

Enne Truxima 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 Truxima't*
Truxima't manustatakse üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Võimalikud on korduvad ravikuurid Truxima'ga.
- *Kui te saate Truxima't koos keemiaraviga*
Truxima't manustatakse keemiaraviga samal päeval. Seda manustatakse tavaliselt iga 3 nädala järel kuni 8 korda.
- *Kui te allute hästi ravile, võidakse Truxima'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 Truxima't koos keemiaraviga.* Te saate Truxima't kuni 6 korda 3,5...5,5-kuulise perioodi jooksul.

b) Kui te saate kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi

Kui te saate Truxima't kombinatsioonis keemiaraviga, saate te Truxima infusiooni esimese tsükli 0-päeval ja seejärel iga tsükli esimesel päeval (kokku 6 tsükli). Iga tsükkel kestab 28 päeva. Keemiaravi järgneb Truxima infusioonile. Teie arst otsustab, kas te vajate samaaegset toetavat ravi.

c) Kui te saate reumatoidartriidi ravi

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Võimalikud on korduvad ravikuurid Truxima'ga. Arst otsustab teie haigusnähtude põhjal, millal peaksite saama veel Truxima't. See võib aset leida kuude pärast.

d) Kui te saate granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidi ravi

Truxima'ga-ravi koosneb neljast eraldi infusioonist, mis manustatakse nädalaste vahedega. Enne Truxima'ga-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 Truxima'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 Truxima'ga kauem (kuni 5 aastat) sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

e) Kui te saate pemphigus vulgaris'e ravi

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Kui allute hästi ravile, võidakse teile Truxima'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 mööduvad, 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 südameklõppimine, 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 infusioonikiirust vähendada või infusioon peatada. Te võite vajada täiendavat ravi antihistamiinikumide (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 Truxima'ga.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil või teie lapsel tekivad infektsiooninähtud, 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).
- palavik, peavalu ja kuklakangestus, koordinatsioonihäire (ataksia), isiksuse muutus, hallutsinatsioonid, teadvuse muutused, krambid või kooma – need võivad olla tingitud tõsisest ajuinfektsioonist (enteroviiruslik meningoentsefaliit), mis võib lõppeda surmaga.

Truxima'ga-ravi ajal võivad kergemini tekkida infektsioonid.

Sageli on tegemist külmetushaigusega, kuid esinenud on ka kopsupõletikku kusetee infektsioone ja tõsisemaid viirusinfektsioone. Need on loetletud „Muude kõrvaltoimete“ all.

Kui te saate reumatoidartriidi, 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 või kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi

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, vöötohatis, külmetushaigus, hingamisteede infektsioonid, seennakkused, ebaselge päritoluga infektsioonid, ninakõrvalkoobaste põletik, B-hepatiit;
- vere punalibledemadala arv (aneemia), kõikide vererakkude väike arv;
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- kõrge veresuhkru sisaldus, kaalulangus, näo ja keha turse, laktaatdehüdrogenaasiks (LDH) nimetatud ensüümi suur aktiivsus veres, madal kaltsiumisisaldus veres;
- ebatavalised nahaärritused – näiteks tuimus, surisemine, torkimine, põletus- ja roomamistunne nahal, vähenenud puutetundlikkus;
- rahutus, uinumisraskused;
- tugev õhetus näol ja teistes nahapiirkondades veresoonte laienemise tõttu;
- peeringlus või ärevus;
- suurenenud pisaraeritus, pisarakanali 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;
- söömisähäired, ebapiisav toitumine, mis põhjustab kaalulangust;
- nõiigestõbi, liighigistamine, õine higistamine;
- lihaseprobleemid – näiteks lihasejäikus, liiges- või lihasevalu, selja- ja kaelavalu;
- kasvaja;
- üldine ebamugavus- või halb enesetunne või väsimus, värisemine, gripinähud;
- hulgiorganpuudulikkus.

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, näo halvatus;
- 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;
- aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit).

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lapsed ja noorukid:

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

b) Kui te saate reumatoidartriidi ravi

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

- infektsioonid, näiteks kopsupõletik (bakteriaalne);
- valu urineerimisel (kuseteede infektsioon);
- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni;
- vererõhu muutused, iiveldus, lööve, palavik, sügelus, nohu või ninakinnisus ja aevastamine, värisemine, kiire südametegevus ja väsimus;
- peavalu;
- muutused teie arsti poolt tehtavate laboratoorsete analüüsides. Tekkida võib infektsiooni eest kaitsvate teatud spetsiifiliste veres leiduvate valkude (immunoglobuliinid) sisalduse langus

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

- infektsioonid, näiteks kopsutõrjepõletik (bronhiit);
- täistunne või tuikav valu nina, põskede ja silmade piirkonnas (ninakõrvalkoobaste põletik), kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus, hingamisraskused;

- jalgade seennakkus („sportlase jalad“);
- kõrge kolesteroolisisaldus veres;
- ebanormaalsed aistingud nahal, näiteks tuimus, surisemis-, torkimis- või põletustunne, istmikunärvivalu, migreen, pearinglus;
- juuste väljalangemine;
- ärevus, depressioon;
- seedehäire, kõhulahtisus, happe tagasivool, neelu ja suu ärritus ja/või haavandid;
- kõhu-, selja-, lihas- ja/või liigesvalu

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

- liigne vedelikupeetus näopiirkonnas ja kehas;
- põletik, ärritus ja/või pingsus kopsudes ja kurgus, köha;
- nahareaktsioonid, kaasa arvatud nõgestõbi, sügelus ja lööve;
- allergilised reaktsioonid, sealhulgas vilistav hingamine või hingeldus, näo ja keele turse, minestus.

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

- sümptomite kogum, mis tekib mõne nädala jooksul pärast Truxima infusiooni, sealhulgas allergiataolised reaktsioonid, nagu lööve, sügelus, liigesvalu, lümfisõlmede suurenemine ja palavik;
- 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.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Tõsine viirusinfektsioon;
- Aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit).

Muu harva kirjeldatud Truxima’st tingitud kõrvaltoime on infektsioonide vastu võitlevate vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu langus. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised (palun vt selles lõigus sisalduvat teavet **Infektsioonide** kohta).

c) Kui te või teie laps saate granuloomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidi 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 -värinad;
- 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 valulikkust;

- lihasvalu või valu kätes või jalgades;
- punaste verelibledede 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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Tõsine viirusinfektsioon;
- aju ja ajukelme infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit).

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.

d) 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.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Tõsine viirusinfektsioon;
- aju ja ajukelme infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit).

aju ja ajukelme infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit) Truxima võib põhjustada ka muutusi teie arsti poolt tehtavates laborianalüüsides.

Kui te saate Truxima'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 Truxima'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.

Seda ravimit võib säilitada originaalpakendis ka väljaspool külmkappi kuni 30 °C ühe ajavahemiku jooksul kuni 10 päeva, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg. Sellisel juhul ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna.

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 Truxima sisaldab

- Truxima'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, trinaatriumtsitraatdihüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „Truxima sisaldab naatriumi“).

Kuidas Truxima välja näeb ja pakendi sisu

Truxima on läbipaistev, värvitu lahus infusioonilahuse kontsentraadina.

10 mL viaal – pakendis kaks viaali

50 mL viaal – pakendis üks viaal või 2 (2 x 1) viaali (mitmepakend)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungari

Tootjad

Nuvisan GmbH

Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld

89231 Neu-Ulm, Bavaria

Saksamaa

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles, 06410, Biot,

Prantsusmaa

KYMOS S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès

08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,

Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

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

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L
Tel: +34 910 498 478

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCES SAS
Tél: + 33(0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

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

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +354 535 7000

Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L

Tel: +39 0247 927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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