

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rituzena 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 100 mg rituksimabia.

Yksi millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

Rituksimabi on geeniteknologisesti tuotettu, kimeerinen hiiren/ihmisen monoklonaalinen vasta-aine. Se on glykosyloitu immunoglobuliini, joka muodostuu ihmisen IgG1:n vakioalueiden ja hiiren kevyt- ja raskasketjujen vaihtelevien osien sekvensseistä. Vasta-aine on tuotettu nisäkkäältä (kiinalaisen hamsterin munasarja- eli CHO-soluista) peräisin olevassa solususpensioviivessä ja puhdistettu affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtotekniikalla. Valmistusprosessiin kuuluu erityisiä virusten inaktivaatio- ja poistotoimenpiteitä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rituzena on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavissa käyttöaiheissa:

#### Non-Hodgkin-lymfooma (NHL)

Rituzena on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa hoitoa.

Rituzena-monoterapia on tarkoitettu III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon, kun tauti on solunsalpaajille resistentti tai kun tauti on uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen.

Rituzena on tarkoitettu yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon (CHOP = syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) kanssa potilaille, joilla on CD20-positiivinen diffuusi suurisoluihin non-Hodgkin-B-solulymfooma.

#### Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Rituzena on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti. Tietoa tehosta ja turvallisuudesta on rajallisesti saatavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu

monoklonaalisilla vasta-aineilla mukaan lukien Rituzena, tai potilaista, joiden tauti ei ole reagoinut aiempaan Rituzena- ja solunsalpaajahoitoon.

Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

### Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Rituzena on tarkoitettu yhdessä glukokortikoidien kanssa aikuispotilaiden vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) remission induktioon.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Rituzena on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa sellaisessa hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolilla ja diureettihydramiinilla, pitää antaa ennen jokaista Rituzena-infuusiota.

Non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille pitää harkita esilääkitystä glukokortikoideilla, ellei Rituzena-valmistetta anneta yhdessä glukokortikoideja sisältävien solunsalpaajahoito yhdistelmien kanssa.

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille suositellaan annettavaksi metyyliprednisolonia 1000 mg:n vuorokausiannoksina 1–3 vuorokauden ajan laskimoon (viimeinen metyyliprednisoloniannos voidaan antaa samana päivänä, jona ensimmäinen Rituzena-infuusio annetaan) ennen ensimmäistä Rituzena-infuusiota. Tämän jälkeen Rituzena-hoidon aikana ja sen jälkeen annetaan suun kautta prednisolonia 1 mg/kg/vrk (enintään 80 mg/vrk, jota pienennetään mahdollisimman nopeasti kliinisen tarpeen mukaan).

### Annostus

#### Non-Hodgkin-lymfooma

##### *Folikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma*

##### **Yhdistelmähoito**

Rituzena-valmisteen suositeltu aloitusannos solunsalpaajahoidon kanssa follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikaisemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m<sup>2</sup> jokaisessa syklistä, enintään 8 syklin ajan.

Rituzena tulisi antaa jokaisen solunsalpaajasyklin ensimmäisenä päivänä solunsalpaajahoitoon mahdollisesti kuuluvan glukokortikoidin i.v.-annon jälkeen.

##### **Monoterapia**

- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Monoterapiassa suositeltu Rituzena-annos aikuisille potilaille, joilla on III–IV levinneisyysasteen follikulaarinen lymfooma ja joiden tauti on solunsalpaajille resistentti tai uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen, on 375 mg/m<sup>2</sup> annosteltuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan.

Kun hoito uusitaan monoterapiassa potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen follikulaarinen lymfooma ja jotka ovat vastanneet aikaisemmin annetulle Rituzena-monoterapiahoidolle, suositusannos on 375 mg/m<sup>2</sup> annettuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

##### *Diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma*

Rituzena-valmistetta tulisi käyttää yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa. Suositeltu annostus on 375 mg/m<sup>2</sup> jokaisen kemoterapiasyklin ensimmäisenä päivänä 8 syklin ajan CHOP-hoitoon kuuluvan glukokortikoidin i.v.-infuusion jälkeen. Suurisoluisen non-Hodgkin-B-solulymfooman hoidossa Rituzena-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajahoitojen kanssa.

#### Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Rituzena-valmisteen annosta ei suositella pienennettäväksi. Kun Rituzena-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona solunsalpaajien kanssa, solunsalpaajalääkkeiden yleisiä annosten pienentämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

#### Krooninen lymfaattinen leukemia

Tuumorilyysisyndrooman riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, että kroonista lymfaattista leukemiasairastaville potilaille annetaan 48 tuntia ennen hoidon aloittamista estolääkitystä, johon kuuluu riittävä hydraatio ja veren virtsahappopitoisuutta tasapainottava lääkitys. Kroonista lymfaattista leukemiasairastaville potilaille, joiden lymfosyyttien kokonaismäärä on > 25 × 10<sup>9</sup>/l, on suositeltavaa antaa 100 mg prednisonia/prednisolonia laskimoon juuri ennen Rituzena-infusiota akuuttien infuusioreaktioiden ja/tai sytokiinioireyhtymän vähentämiseksi ja lievittämiseksi.

Rituzena-valmisteen suositeltu annos solunsalpaajahoidon kanssa annetaan hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 0 ensimmäisessä hoitosyklissä. Sen jälkeen suositeltu annos on 100 mg/m<sup>2</sup> jokaisen seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, yhteensä 6 syklin ajan. Solunsalpaajahoito annetaan Rituzena-infuusion jälkeen.

#### Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Rituzena-hoitoa saaville potilaille on annettava Rituzena-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

Suosittu Rituzena-annostus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin hoitoon remission induktiossa on 375 mg/m<sup>2</sup> kerran pinta-alan perusteella, joka annetaan infuusiona laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan (yhteensä neljä infuusiota).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille suositellaan Rituzena-hoidon aikana ja sen jälkeen tarpeen mukaan annettavaksi *Pneumocystis jiroveci* -pneumonian (PCP) ehkäisyä.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä (yli 65-vuotiaita) potilaita hoidettaessa.

##### *Febriliset potilaat*

Rituzena-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Laimennettu Rituzena-infuusioneste on annettava erillisen laskimonsisäisen infuusiolinjan kautta. Laimennettuja infuusioliuoksia ei saa antaa laskimoon nopeina infuusiona eikä boluksina.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisen sytokiinioireyhtymän ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4). Infuusio on heti keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee oireita vakavasta reaktiosta, etenkin jos esiintyy vakavaa hengenahdistusta, bronkospasmia tai hypoksiaa. Non-Hodgkin-lymfomaa

sairastavia potilaita on tämän jälkeen tutkittava mahdollisen tuumorilyysisyndrooman varalta mm. laboratoriokokein sekä keuhkoinfiltraattien varalta keuhkojen röntgenkuvauksella. Seuraava koskee kaikkia potilaita: infuusiota ei saa jatkaa, ennen kuin kaikki oireet ovat hävinneet ja laboratoriokokeiden tulokset sekä keuhkoröntgenkuvat ovat normalisoituneet. Tällöin infuusiota voidaan jatkaa, mutta infuusionopeus saa olla enintään puolet edellisen infuusion nopeudesta. Jos samoja vakavia haittavaikutuksia taas ilmaantuu, on vakavasti ja tapauskohtaisesti harkittava lääkityksen lopettamista kokonaan.

Lievät tai keskivaikeat infuusioon liittyvät oireet (kohta 4.8) yleensä vähenevät, kun infuusionopeutta hidastetaan. Kun oireet vähenevät, infuusionopeutta voidaan taas nostaa.

#### Ensimmäinen infuusio

Suosittelun infuusion aloitusnopeus on 50 mg/tunti. Ensimmäisten 30 minuutin jälkeen infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 50 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

#### Seuraavat infuusiot

##### *Kaikki käyttöaiheet*

Seuraavat Rituzena-annokset voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/tunti. Infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 100 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

#### Vasta-aiheet non-Hodgkin-lymfoomassa ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

#### Vasta-aiheet nivelreumassa, granulomatoottisessa polyangiitissa ja mikroskooppisessa polyangiitissa

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV, NYHA = New York Heart Association) tai vaikea, korjautumaton sydänsairaus (muut kardiovaskulaariset taudit, ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmistein kaupp nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Kaikille rituksimabi-hoitoa saaville nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille on annettava rituksimabi-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä (ks. Liite IIIA, myyntipäällysmarkkinat). Potilaskortti sisältää potilaille tärkeitä

turvallisuustietoja, jotka liittyvät infektioiden, mukaan lukien PML:n, mahdollisesti kohonneeseen riskiin.

Hyvin harvinaisia fataaleja PML-tapauksia on raportoitu rituksimabin käytön jälkeen. Potilaita on säännöllisin väliajoin seurattava kaikkien uusien tai pahenevien, mahdollisesti PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. Jos PML:ää epäillään, annostelu on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu. Lääkärin tulee arvioida potilaan oireita selvittääkseen viittaavatko ne neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos näin on, ovatko oireet mahdollisesti PML:ään viittaavia. Neurologin konsultaatiota on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Jos PML:ää epäillään, lisätutkimuksia on harkittava. Tällaisia lisätutkimuksia ovat mm. MRI-kuvaus (mieluummin varjoaineella tehtynä), JC-viruksen DNA:n testaus aivo-selkäydinnesteestä ja toistuvat neurologiset arvioinnit.

Lääkärin on oltava erityisen valpas PML:ään viittaavissa oireissa, joita potilas ei ehkä itse havaitse (esim. kognitiiviset, neurologiset ja psykiatriset oireet). Potilaita tulee myös neuvoa kertomaan hoidostaan lähiomaisilleen, koska on mahdollista, että he huomaavat sellaisia oireita, joissa potilas itse ei ole tietoinen.

Jos potilaalle kehittyy PML, rituksimabi-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivajasta ja PML:ää sairastavilla potilailla on havaittu immuunijärjestelmän toipumisen jälkeen tilanteen vakaantumista tai kohentumista. On edelleen epäselvää, voivatko PML:n varhainen havaitseminen ja rituksimabi-hoidon keskeyttäminen johtaa tilanteen samankaltaiseen vakaantumiseen tai kohentumiseen.

#### Non-Hodgkin-lymfooma ja krooninen lymfaattinen leukemia

##### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Rituksimabi-hoidon yhteydessä on esiintynyt infuusioon liittyneitä reaktioita, jotka saattavat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäainoiden vapautumiseen. Sytokiinioireyhtymä ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa akuutista yliherkkyysoireyhtymästä.

Tällaiset reaktiot, kuten sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysisyndrooma sekä anafylaktiset ja yliherkkyysoireyhtymät, on kuvattu jäljempänä.

Rituksimabin laskimoon annettavan lääkemuodon käytössä on valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoitu vaikea-asteisia kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Ne ovat ilmaantuneet 30 minuutista 2 tuntiin ensimmäisen laskimoon annettavan rituksimabi-infuusion aloittamisen jälkeen. Näille reaktioille tyypillisiä olivat keuhkotapahtumat ja joissakin tapauksissa nopea tuumorilyysi ja tuumorilyysisyndrooman piirteet sekä lisäksi kuume, vilunväristykset, kankeus, hypotensio, urtikaria, angioödeema ja muut oireet (ks. kohta 4.8).

Vakavaan sytokiinioireyhtymään kuuluu vaikea hengenahdistus, johon usein liittyy bronkospasmia ja hypoksiaa. Lisäksi esiintyy kuumetta, vilunväristyksiä, jäykkyyttä, urtikariaa ja angioödemaa. Tähän reaktioon voi myös liittyä tuumorilyysisyndrooman oireita, kuten hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi) ja lisäksi akuutti hengitystoiminnan pettäminen ja kuolema. Akuuttiin hengitystoiminnan pettämiseen voi liittyä esim. interstielli keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuvissa. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Huonon lopputuloksen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on/on ollut keuhkojen vajaatoimintaa, sekä niillä, joilla on tuumori-infiltraatteja keuhkoissa. Näiden potilaiden hoidossa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta. Vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa infuusio on heti lopetettava (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava aggressiivista oireidenmukaista hoitoa. Kliinisten oireiden vähennyttyä saattaa jälleen seurata niiden paheneminen, joten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, kunnes tuumorilyysisyndrooma ja keuhkoinfiltraatit ovat hävinneet tai on todettu, että niitä ei ole. Vakava sytokiinioireyhtymä on

uusiutunut vain harvoissa tapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kaikkien oireiden häviämisen jälkeen.

Jos potilaan kasvaintaakka on suuri tai verenkierrossa on paljon ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) syöpäsoluja, kuten kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, vakavan sytokiinioireyhtymän riski saattaa olla suurempi ja potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta ja heitä on seurattava erityisen huolellisesti koko ensimmäisen infuusion ajan. Lääkärin on harkittava tavallista hitaamman infuusionopeuden käyttöä ensimmäisen infuusion ajan tai annoksen jakamista kahdelle päivälle ensimmäisen syklin aikana ja myös seuraavien syklien aikana, jos veren lymfosyyttimäärä yhä ylittää  $25 \times 10^9/l$ .

Erilaisia infuusioon liittyviä haittavaikutuksia on havaittu 77 %:lla rituksimabilla hoidetuista potilaista (muun muassa sytokiinioireyhtymä, johon liittyy hypotensiota ja bronkospasmia, ilmeni 10 %:lla potilaista) ks. kohta 4.8. Nämä oireet menevät yleensä ohi, kun rituksimabi-infuusio keskeytetään ja potilaalle annetaan antipyreettistä lääkettä, antihistamiinia sekä joskus tarvittaessa happea, fyziologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Vakavien reaktioiden varalta, ks. edellä mainittu sytokiinioireyhtymä.

Anafylaktisia ja muita yliherkkyysoireyhtymiä on raportoitu proteiinien laskimonsisäisen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiini-reaktion kohdalla, todelliset yliherkkyysoireyhtymät useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyysoireyhtymän hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä eli adrenaliinia, antihistamiineja ja glukokortikoideja on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että rituksimabi-hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio. Anafylaktisen reaktion kliiniset oireet voivat vaikuttaa sytokiini-reaktion kliinisiltä oireilta (kuvattu edellä). Yliherkkyyteen liittyviä oireita on raportoitu harvemmin kuin sytokiini-reaktion oireita.

Muita yksittäisissä tapauksissa raportoituja infuusion liittyviä reaktioita ovat sydäninfarkti, eteisvärinä, pulmonaarinen ödeema ja akuutti ohimenevä tromboosin oireyhtymä.

Koska rituksimabi-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpainealääkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen rituksimabi-infuusion antamista.

#### *Sydänvaivat*

Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt rituksimabilla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus ja/tai joille on annettu kardiotoksista kemoterapiaa, on siksi seurattava huolellisesti.

#### *Hematologinen toksisuus*

Vaikka rituksimabi ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa rituksimabi-hoitoa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,5 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttien määrä  $< 75 \times 10^9/l$ , sillä tästä potilasryhmästä kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti. Rituksimabi on annettu 21:lle autologisen luuydinsiirron saaneelle potilaalle ja muille sellaisiin riskiryhmiin kuuluville potilaille, joiden luuytimen toiminnan voitiin olettaa olevan heikentynyt. Kummassakaan edellä mainitussa potilasryhmässä ei esiintynyt myelotoksisuutta.

Rituksimabi-hoidon aikana on otettava täydellinen verenkuvat mukaan lukien neutrofiili- ja trombosyyttimäärät.

#### *Infektiot*

Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä rituksimabi-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rituksimabi-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vaikea infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3). Rituksimabi-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakavalle infektiolle (ks. kohta 4.8).

Rituksimabia saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumista mukaan

lukien fataalia fulminantia maksatulehdusta. Suurin osa näistä potilaista oli altistunut myös sytotoksiselle solunsalpaajahoidolle. Yhdestä tutkimuksesta saatu rajallinen tieto viittaa siihen, että uusiutunutta tai refraktorista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla rituksimabihoito saattaa pahentaa myös primaarista B-hepatiitti-infektiota. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen rituksimabi-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa rituksimabihoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAG tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on hyvin harvoin raportoitu progressiivista multifokaalista enkefalopatiaa (PML), kun rituksimabia on käytetty non-Hodgkin-lymfooman (NHL) ja kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon (ks. kohta 4.8). Suurin osa potilaista oli saanut rituksimabia solunsalpaajahoidon tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä.

#### *Rokotukset*

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu rituksimabi-hoidon jälkeen non-Hodgkin-lymfoomaa eikä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella. Rituksimabihoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita. Hoitovaste inaktivoituille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Ei-satunnaistetussa tutkimuksessa rokotteiden vasteita verrattiin potilaille, jotka saivat rituksimabimonoterapiaa uusiutuneeseen matala-asteiseen non-Hodgkin-lymfoomaan, ja terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Vaste tetanus tehosterokotukselle oli heikompi rituksimabiryhmässä (16 %) kuin verrokkiryhmässä (81 %). Myös vaste Keyhole Limpet haemocyan (KLH) -neoantigeenille oli heikompi rituksimabiryhmässä (4 %) verrattuna verrokkiryhmään (76 %). Molemmissa tapauksissa vasteeksi arvioitiin yli 2-kertaisen lisäys vasta-ainetitterissä. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla samantapaisia tuloksia on odotettavissa näiden kahden taudin samankaltaisuuden vuoksi, mutta asiaa ei ole varmistettu kliinisillä tutkimuksilla.

Keskimääräiset hoitoa edeltäneet vasta-ainetiteitit lukuisia antigeeneja vastaan (pneumokokki, influenssa A, sikotauti, vihurirokko, vesirokko) säilyivät vähintään 6 kuukautta rituksimabihoiton jälkeen.

#### *Ihoreaktiot*

Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys rituksimabi-valmisteeseen, hoito on lopetettava.

#### Nivelreuma, grandlomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

##### *Nivelreuman potilaat, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla*

Rituksimabi-valmistetta ei suositella potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla (MTX), koska suotuisaa hyöty-riski-suhdetta ei ole osoitettu.

##### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Rituksimabi voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat liittyä sytokiinin ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen. Esilääkitys analgeettisella/antipyreettisellä lääkevalmisteella ja antihistamiinilla pitäisi antaa ennen jokaista rituksimabi-infusiota. Nivelreumapotilaille pitäisi myös antaa esilääkitystä glukokortikoideilla infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kuolemaan johtaneita vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu nivelreumapotilailla myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla raportoiduista infuusioon liittyvistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai



kohtalaisia. Yleisimpiin oireisiin kuuluivat allergiset reaktiot, kuten päänsärky, kutina, kurkun ärsytys, punoitus, ihottuma, urtikaria, hypertensio ja kuume. Infuusioon liittyviä reaktioita saavien potilaiden osuus oli yleensä suurempi ensimmäisen infuusion jälkeen kuin minkä tahansa hoitajakson toisen infuusion jälkeen. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus laski myöhempien infuusioiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Raportoidut reaktiot korjautuivat yleensä, kun rituksimabin infuusionopeutta pienennettiin tai infuusio keskeytettiin ja potilaalle annettiin kuumelääkettä, antihistamiinia sekä joissakin tapauksissa tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Sydänpotilaita ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteesta ja tarvittavista interventioista riippuen rituksimabi-infuusio keskeytetään tai lopetetaan kokonaan.

Infuusio voidaan useimmiten aloittaa uudelleen 50 % pienemmällä nopeudella (esim. nopeus lasketaan 100 mg:sta 50 mg:aan tunnissa), kun oireet ovat kokonaan hävinneet.

Yliherkkyysoireiden hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä, esim. epinefriinia (adrenaliinia), antihistamiineja ja glukokortikoideja, on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että allerginen reaktio ilmaantuu rituksimabi-hoidon aikana.

Rituksimabi-hoidon turvallisuudesta ei ole tutkimustietoa kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA- luokka III) tai vaikeaa, kontrolloimatonta sydänsairautta sairastavien potilaiden hoidossa. Rituksimabihoitoa saaneilla potilailla on todettu olemassa olevien iskeemisten sydänsairauksien, kuten angina pectoriksen, oireita sekä eteisvärinää ja eteislepatusta. Sydänpotilaita ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneilla potilailla infuusioreaktioista johtuvat kardiiovaskulaaristen komplikaatioiden riski on otettava huomioon ennen rituksimabi-hoidon aloittamista, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin lääkkeen annon aikana. Koska rituksimabi-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenvainelääkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen rituksimabi-infuusion antamista.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut infuusioon liittyvät reaktiot olivat samankaltaisia granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla ja nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.8).

#### *Sydänvaivat*

Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt rituksimabilla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus on siksi seurattava huolellisesti (ks. yllä, Infuusioon liittyvät reaktiot).

#### *Infektiot*

Rituksimabihoitoa saavilla potilailla saattaa olla kohonnut riski sairastua infektioihin, mikä johtuu sekä rituksimabin vaikutusmekanismista että B-solujen tärkeästä roolista normaalin immuunivasteen ylläpitämisessä (ks. kohta 5.1). Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä rituksimabi-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rituksimabi ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen ja/tai vakava infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3) eikä potilaille, joilla on vaikea immuunivajavuus (esim. jos CD4- tai CD8-pitoisuus on hyvin alhainen). Rituksimabihoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakaville infektioille (esim. hypogammaglobulinemia (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinitasojen määrittämistä suositellaan ennen rituksimabi-hoidon aloittamista.

Jos rituksimabi-hoidon jälkeen ilmaantuu infektioon viittaavia merkkejä tai oireita, potilas on tutkittava viipymättä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ennen seuraavan rituksimabi-hoitajakson antamista potilaan tila on arvioitava uudelleen mahdollisen infektoriskin suhteen.

Hyvin harvinaisia fataaleja PML-tapauksia (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia) on raportoitu rituksimabin käytön jälkeen nivelreuman ja autoimmuunisairauksien hoidossa, mukaan lukien systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti.

### *B-hepatiitti-infektiot*

B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu rituksimabi saaneilla nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla.

Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen rituksimabi-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa rituksimabi-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

### *Viivästynyt neutropenia*

Veren neutrofiilitasot tulee määrittää ennen jokaista rituksimabi-infuusiota ja säännöllisin välein kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä sekä tapauksissa, joissa infektiin viittaavia oireita ilmenee (ks. kohta 4.8).

### *Ihoreaktiot*

Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys rituksimabi-valmisteeseen, hoito on lopetettava.

### *Rokotukset*

Ennen rituksimabi-hoidon aloittamista lääkärin tulisi tarkistaa potilaan rokotusstatus ja noudattaa vallitsevaa rokotusohjeistusta. Viimeiset rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen ensimmäistä rituksimabi-infuusiota.

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu rituksimabi-hoidon jälkeen. Siksi rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella potilaille, joita hoidetaan rituksimabi-valmisteella tai joilla on matala perifeerinen B-solumäärä.

Rituksimabi-hoitoa saavat potilaat voidaan rokottaa inaktivoituilla rokotteilla. Hoitovaste inaktivoituille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Satunnaistetussa tutkimuksessa nivelreumapotilailla havaittiin, että vaste tetanus-tehosterokotukselle oli vastaava rituksimabilla ja metotreksaatilla hoidetuilla potilailla (39 %) kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (42 %). Kuusi kuukautta rituksimabi-hoidon jälkeen annetuille pneumokokki-polysakkaridirokotteelle ja KLH neoantigeenille vasteet olivat alentuneet rituksimabia ja metotreksaattia saavien ryhmässä verrattuna pelkkää metotreksaattia saavien ryhmään. Rituksimabia ja metotreksaattia saavilla vaste polysakkaridirokotteelle oli 43 % (ainakin kahdelle pneumokokki vasta-aineen serotyypille) ja pelkkää metotreksaattia saavilla 82 %. Vasteet KLH neoantigeenille olivat 47 % ja 93 %. Jos inaktivoitujen rokotteiden on tarpeellisia rituksimabi-hoidon aikana, rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen seuraavaa rituksimabi-infuusiota.

Kokemukset yhden vuoden aikana nivelreumapotilaille annetuista rituksimabin toistohoidoista osoittivat, että potilaita, joilla oli positiivisia vasta-ainetittereitä pneumokokkia, influenssaa, sikotautia, vihurirokkoa, vesirokkoa ja tetanustoksoidia vastaan, oli yleisesti saman verran kuin hoidon alussa.

### *Nivelreumapotilaille samanaikaisesti/myöhemmin annettu DMARD-lääkitys*

Rituksimabi-valmisteen ja muiden antireumaattisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (lukuun ottamatta kohdissa ”Käyttöaiheet” ja ”Annostus” mainittuja nivelreumalääkkeitä).

Kliinisistä tutkimuksista ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin täysin arvioida rituksimabi-hoidon jälkeen annettujen muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD), mukaan lukien TNF-estäjien ja muiden biologisten valmisteiden turvallisuutta (ks. kohta 4.5). Saatavilla oleva tieto

viittaa siihen, että kliinisesti merkittävien infektioiden määrä pysyy muuttumattomana annettaessa tällaista hoitoa aikaisemmin rituksimabia saaneille potilaille. Potilaita on kuitenkin seurattava tarkasti infektiioon viittaavien merkkien varalta, jos biologisia ja/tai tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD) käytetään rituksimabi-hoidon jälkeen.

#### *Maligniteetit*

Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet voivat lisätä maligniteettien riskiä. Rituksimabin käytöstä nivelreumaa sairastavilla potilailla on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.8). Nykytiedon perusteella ei ole viitteitä lisääntyneestä maligniteettien riskistä. Tällä hetkellä ei kuitenkaan voida poissulkea mahdollista riskiä kiinteiden kasvainten muodostumiselle.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tällä hetkellä rituksimabi-valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisista interaktioista on rajallisesti tietoa.

KLL-potilailla samanaikainen rituksimabihoito ei näyttänyt vaikuttavan fludarabiiniin tai syklofosfamidin farmakokinetiikkaan. Hoito fludarabiinilla ja syklofosfamidilla ei myöskään aiheuttanut selvää vaikutusta rituksimabin farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen metotreksaattihoito ei vaikuttanut rituksimabin farmakokinetiikkaan nivelreumapotilailla.

Potilaat, joilla on humaanin vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai kimeeriproteiineille (HACA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyysoireita, kun niille annetaan diagnostista tai terapeutista monoklonaalista vasta-ainetta.

283 nivelreumapotilasta sai jatkohoitoa biologisella DMARDilla rituksimabihoitoon jälkeen. Näillä potilailla kliinisesti merkittävien infektioiden määrä oli 5,01 tapausta 100 potilasvuotta kohden, kun potilaat saivat pelkkää rituksimabia ja 4,97 tapausta 100 potilasvuotta kohden, kun potilaat saivat jatkohoitoa biologisella DMARDilla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehille ja naisille

Rituksimabin retentioajan tiedetään olevan pitkä potilailla, joilla on vähän B-soluja. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tärkeä huolehdittava raskauden tehokkaasta ehkäisystä rituksimabi-hoidon aikana ja 12 kuukautta rituksimabi-hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

IgG-immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

Vastasyntyneiden lasten B-solupitoisuuksia raskaudenaikaisen rituksimabi-altistuksen jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Rituksimabi-valmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävästi, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solun määrän ohimenevää vähenemistä ja lymfosytopeniaa on kuitenkin jonkin verran raportoitu raskauden aikana rituksimabi-valmisteelle altistuneiden naisten vastasyntyneillä vauvoilla. Eläinkokeissa on havaittu samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Siksi rituksimabi-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö rituksimabi äidinmaitoon. Koska äidin IgG:n tiedetään erittyvän äidinmaitoon ja rituksimabin on todettu erittyvän imettävien apinoiden maitoon, naisten ei kuitenkaan pidä imettää rituksimabi-hoidon aikana eikä 12 kuukautta rituksimabi-hoidon päättymisen jälkeen.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia rituksimabi-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, vaikka farmakologinen vaikutus ja tähän mennessä raportoidut haittavaikutukset viittaavat siihen, että rituksimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto (non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoito)

Rituksimabin yleinen turvallisuusprofiili non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin. Näitä potilaita oli hoidettu joko rituksimabimonoterapialla (induktiohoitona tai ylläpitohoitona induktiohoidon jälkeen) tai yhdistelmähoidolla solunsalpaajien kanssa.

Rituksimabilla hoidetuilla potilailla yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat infuusion liittyvät reaktiot, joita esiintyi suurimmalla osalla potilaista ensimmäisen rituksimabi-infuusion aikana. Infuusioreaktioiden esiintyvyys laskee huomattavasti seuraavien infuusioiden yhteydessä ja on vähäisempi kuin 1 % kahdeksannen rituksimabiannoksen jälkeen.

Infektiotapahtumia (lähinnä bakteeri- ja virusinfektioita) esiintyi kliinisissä tutkimuksissa noin 30–55 %:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista ja 50–50 %:lla kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavista potilaista.

Yleisimmin raportoidut tai havaitut vakavat haittavaikutukset olivat:

- Infuusion liittyvät reaktiot (mukaan lukien sytokiini- ja tuumorilyysioireyhtymät), ks. kohta 4.4.
- Infektiot, ks. kohta 4.4.
- Kardiovaskulaariset tapahtumat, ks. kohta 4.4.

Muihin raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen ja progressiivinen multifokaalinen enkefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet rituksimabimonoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajien kanssa on koottu alla olevaan taulukkoon (Taulukko 1). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on listattu sarakkeessa ”Tuntematon”. Näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida.

**Taulukko 1 Kliinisisä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat rituksimabia monoterapiana/ylläpitohoitona tai yhdistettynä solunsalpaajiin**

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>	Bakteeri-infektio, virusinfektio, +keuhkoputkentulehdus	Verenmyrkytys, +keuhkokuume, +kuumeinen infektio, +herpes zoster, +hengitystie-infektio, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, +akuutti keuhkoputken tulehdus, +sivuontelo-tulehdus, B-hepatiitti <sup>1</sup>		Vakava virusinfektio <sup>2</sup> , pneumocystis jiroveci -infektio	PML	
<b>Veri ja imukudos</b>	Neutropenia, leukopenia, +kuumeinen neutropenia, +trombosytopenia	Anemia, +pansytopenia, +granulosytopenia	Koagulaatiohäiriö, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasossa <sup>3</sup>	Viivästynyt neutropenia
<b>Umpieritys</b>	Infuusioon liittyvät reaktiot <sup>4</sup> , angioödeema	Yliherkkyys		Anafylaksia	Tuumorilyysi-syndrooma <sup>4</sup> , sytokiinioire-yhtymä <sup>4</sup> , seerumitauti	Infuusioon liittyvä akuutti palautuva trombosytopenia <sup>4</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyperglykemia, painonlasku, perifeerinen ödeema, kasvoödeema, kohonnut LDH, hypokalsemia				
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Depressio, hermostuneisuus			
<b>Hermosto</b>		Parestesia, hypoestesia, agnosia, unettomuus, kasvodilataatio, huimaus, heikistuneisuus	Dysgeusia		Perifeerinen neuropatia, kasvohermoalvaus <sup>5</sup>	Kraniaalinen neuropatia, muiden aistien menetys <sup>5</sup>
<b>Silmät</b>		Kyynelnesteen erityshäiriö, konjunktiviitti			Vaikea näönmenetys <sup>5</sup>	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetys <sup>5</sup>
<b>Sydän</b>		+Sydäninfarkti <sup>4</sup> ja <sup>6</sup> , arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	+Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventrikulaarinen takykardia, +ventrikulaarinen takykardia, +angina, +sydänlihaskeskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt <sup>4</sup> ja <sup>6</sup>	Sydämen vajaatoiminta <sup>4</sup> ja <sup>6</sup>	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosytoklastinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi <sup>4</sup> , hengityselinsairaus, rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>7</sup>	Hengitysvaje <sup>4</sup>	Keuhko-infiltraatit
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentaminen, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, nieluärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatuskanavan perforaatio <sup>7</sup>	
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihottuma, alopesia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, *iho-oireet			Vammaa raskautta aiheuttava ihoreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) <sup>7</sup>	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonია, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatie					Munuaisten vajaatoiminta <sup>4</sup>	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointisuus, vilustuminen, kalatiet, *uupumus, vilunväristykset, *usantelimen toimintahäiriö <sup>4</sup>	Infuusiokohdan kipu			
Tutkimukset	Alentuneet IgG-pitoisuudet					

Esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaismäärään (kaikki vakavuusasteet mukaan luettuina), lukuun ottamatta niitä haittavaikutuksia, jotka on merkitty "+". Niiden esiintymistiheys perustuu vain vakaviin tapauksiin (≥ 3 aste NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen mukaisesti). Tutkimuksissa vain suurin havaittu esiintymistiheys on raportoitu.

<sup>1</sup> Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti.

<sup>2</sup> Katso myös kohta Infektiot edempänä.

<sup>3</sup> Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset edempänä.

<sup>4</sup> Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot edempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.

<sup>5</sup> Keskittymiseen liittyviä neurologisia viittaavia signaaleja ja oireita, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

<sup>6</sup> Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoxista solunsalpaajahoitoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.

<sup>7</sup> Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän rituksimabihaarassa verrattuna kontrollihaaraan: hematotoksisuus, neutropeeninen infektio, virtsatie-tulehdus, aistihäiriöt, kuume.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvän reaktion tunnusmerkkejä ja oireita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa yli 50 %:lla potilaista, ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen infuusion yhteydessä, tavallisesti sen ensimmäisen kahden tunnin kuluessa. Näihin oireisiin kuuluivat pääasiallisesti kuume, vilunväristykset ja jäykkyys. Muita oireita olivat ihon punoitus, angioödeema, bronkospasmi, oksentelu, pahoinvointi, urtikaria/ihottuma, väsymys, päänsärky, nieluärsytys, nuha, kutina, kipu, takykardia, hypertensio, hypotensio, hengenahdistus, ruoansulatushäiriö, astenia ja tuumorilyysisyndrooman piirteitä. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (kuten bronkospasmia ja hypotensiota) esiintyi korkeintaan 12 %:ssa tapauksista. Lisäksi muutamissa tapauksissa raportoitiin sydäninfarktia, eteisvärinää, keuhkoödeemaa ja akuuttia palautuvaa trombosytopeniaa. Seuraavien raportoitujen haittavaikutuksien yleisyys on vähäinen tai tuntematon: olemassa olevien sydänsairauksien paheneminen (esim. angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta), sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, eteisvärinä), keuhkoödeema, usean elimen toiminnanvajaus, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta ja hengitysvaje. Seuraavilla infuusiokerroilla infuusioon liittyvien oireiden esiintyvyys väheni selvästi ja niitä havaittiin < 1 %:lla potilaista kahdeksanteen rituksimabihoitosykliin mennessä.

#### *Infektiot*

Rituksimabi aiheuttaa B-solujen vähäisyyttä noin 70–80 %:lla potilaista, mutta vain pienellä osalla seerumin immunoglobuliinien määrä laskee.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa raportoitiin rituksimabia saavien haarassa enemmän paikallisia *Candida*-infektioita ja *herpes zoster* -infektioita. Vaikeita infektioita raportoitiin noin 4 %:lla potilaista, joita hoidettiin rituksimabimonoterapialla. Seurantaryhmään verrattuna infektioiden kokonaisesiintyvyyden lisääntymistä (mukaan lukien asteet 3 ja 4) havaittiin rituksimabiylläpitohoitoa (pisimmillään 2 vuotta) saavassa ryhmässä. Kahden vuoden ylläpitojakson aikana ei ilmaantunut kumulatiivista infektioiden aiheuttamaa toksisuutta. Lisäksi muita vakavia virusinfektioita raportoitiin rituksimabihoiton yhteydessä. Kyseessä oli joko uusi infektio tai olemassa olevan infektion uudelleen aktivoituminen tai paheneminen. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Enemmistö potilaista oli saanut rituksimabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai hematopoeettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, vesirokko) ja *herpes simplex* -virus), JC-viruksen (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, PML) ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamat infektiot. Taudin etenemisen ja toistohoidon jälkeen ilmenneitä kuolemaan johtaneita PML-tapauksia on myös raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu potilailla, joista suurin osa sai rituksimabia yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa. Uusiutunutta KLL:aa tai refraktorisia tautia sairastavilla potilailla asteiden 3 ja 4 B-hepatiitti-infektion (reaktivoitunut ja primääri-infektio) esiintymistiheys oli 2 % R-FC-ryhmässä ja 0 % FC-ryhmässä. Rituksimabille altistuneilla, joskin sarkoomaa sairastavilla potilailla on havaittu kyseisen taudin etenemistä. Nämä tapaukset ilmenivät hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolella ja suurin osa potilaista oli HIV-positiivisia.

#### *Hematologiset haittavaikutukset*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rituksimabia annettiin monoterapiana 4 viikon ajan, pienellä osalla potilaista esiintyi hematologisia poikkeavuuksia, jotka olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Potilailla raportoitiin vaikeaa asteiden 3 ja 4 neutropeniaa 4,2 %, anemiaa 1,1 % ja trombosytopeniaa 1,7 %. Rituksimabin ylläpito- ja hoitojaksoissa (pisimmillään 2 vuotta) asteiden 3 ja 4 leukopeniaa ja neutropeniaa raportoitiin useammin rituksimabiryhmässä kuin seurantaryhmässä. Leukopenia: rituksimabiryhmässä 5 % ja seurantaryhmässä 2 %. Neutropenia: rituksimabiryhmässä 10 % ja seurantaryhmässä 4 %. Trombosytopenian esiintyvyys oli matala (< 1 %, asteet 3 ja 4), eikä tutkimushaarojen välillä havaittu eroa. Tutkimuksissa, joissa rituksimabia käytettiin yhdessä solunsalpaajien kanssa, seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys hoitojakson aikana oli yleensä korkeampi verrattuna pelkkään solunsalpaajahoittoon: asteiden 3 ja 4 leukopenia (88 % R-CHOP-ryhmässä vs. 79 % CHOP-ryhmässä, 23 % R-FC-ryhmässä vs. 12 % FC-ryhmässä), neutropenia (24 % R-CVP-ryhmässä vs. 14 % CVP-ryhmässä; 97 % R-CHOP-ryhmässä vs. 88 % CHOP-ryhmässä, 30 % R-FC-ryhmässä vs. 19 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa) ja pansytopenia (3 % R-FC-ryhmässä vs. 1 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa). Pelkkää solunsalpaajahoidoa saaviin verrattuna neutropeniaa esiintyi enemmän rituksimabilla ja

solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla, mutta tähän ei kuitenkaan liittynyt infektioiden eikä loistartuntojen määrän lisääntymistä. Tutkimuksissa aikaisemmin hoitamattomassa ja uusiutuneessa/refraktorisessa KLL:ssa on osoitettu, että jopa 25 %:lla R-FC-hoitoa saaneilla potilailla neutropenia oli pitkäkestoinen (neutrofiilien määrä jäi alle  $1 \times 10^9/l$  päivinä 24–42 viimeisestä annoksesta), tai kehittyi myöhemmin rituksimabi-FC-hoidon jälkeen (neutrofiilien määrä alle  $1 \times 10^9/l$  42. päivän jälkeen viimeisestä annoksesta potilailla, joilla ei aikaisemmin ollut pitkittynyt neutropenia tai jotka olivat toipuneet neutropeniasta ennen päivää 42). Anemian esiintyvyydessä ei havaittu eroa. Muutamia viivästyneen neutropenian tapauksia havaittiin yli neljä viikkoa viimeisen rituksimabi-infusion jälkeen. Ensilinjan KLL-tutkimuksessa Binet C - vaiheen tautia sairastavat potilaat kokivat enemmän haittavaikutuksia R-FC-haarassa kuin FC-haarassa (83 % R-FC-haarassa ja 71 % FC-haarassa). Uusiutuneessa/refraktorisessa KLL-tutkimuksessa asteiden 3 ja 4 trombositopeniaa raportoitiin 11 %:lla R-FC-ryhmän potilaista ja 9 %:lla FC-ryhmän potilaista.

Rituksimabilla tehdyissä tutkimuksissa Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla on havaittu hoidon aloituksen jälkeen ohimenevää nousua seerumin IgM-tasoissa, mihin saattaa liittyä veren viskositeetin nousua ja siihen yhteydessä olevia oireita. Ohimenevä IgM-tason nousu palautui tavallisesti ainakin neljän kuukauden sisällä.

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rituksimabia annettiin monoterapiana, kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia raportoitiin 18,8 %:lla potilaista. Useimmin ilmoitetut haitat olivat hypotensio ja hypertensio. Infusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiaa (mukaan lukien ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takykardia) ja angina pectorista raportoitiin. Käyttöohjoissa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli samankaltainen rituksimabilla hoidetuilla potilailla ja seurantaryhmissä. Sydäntapahtumia raportoitiin vakavina haittavaikutuksina (mukaan lukien eteisvärinä, sydäninfarkti, vasemman kammion vajaatoiminta, sydänlihaksen hapenpuute) 3 %:lla rituksimabiryhmän potilaista ja < 1 %:lla seurantaryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa, sydämen rytmihäiriöiden asteiden 3 ja 4, pääasiassa supraventrikulaaristen häiriöiden, kuten takykardian ja eteislepatuksen/eteisvärinän, esiintyvyys oli suurempi R-CHOP-ryhmässä (14 potilaista, 6,9 %) verrattuna CHOP-ryhmään (3 potilaista, 1,5 %). Kaikki edellä mainitut sydämen rytmihäiriöt tapahtuivat joko rituksimabi-infusion yhteydessä tai niihin liittyi altistavia tekijöitä, kuten kuume, infektio, akuutti sydäninfarkti tai jo olemassa oleva hengityselimiin liittyvä tai kardiovaskulaarinen sairaus. R-CHOP- ja CHOP-ryhmien välillä ei havaittu eroa muiden sydämeen kohdistuvien asteiden 3 ja 4 haittatapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan, sydänlihassairauden tai sepelvaltimotaudin oireiden suhteen. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa).

#### *Hengityselimet*

Interstitiaalisia leikkauksitaipauksia (joskus kuolemaan johtavia) on raportoitu.

#### *Neurologiset häiriöt*

Hoitojakson aikana (hoidon induktiovaihe, joka oli enintään kahdeksan hoitosyklin R-CHOP-hoito) R-CHOP-ryhmästä neljä potilaista (2 %), joilla kaikilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, sai tromboembolisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboembolisten haittatapahtumien esiintyvyydessä ei havaittu eroa hoitoryhmien välillä. Sitä vastoin kolme potilaista (1,5 %) CHOP-ryhmästä koki aivoverisuonitapahtumia, jotka kaikki sattuivat seurantajakson aikana. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 hermostojärjestelmän häiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (3 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa).

Tapauksia posteriorisesta palautuvasta enkefalopatiaoireyhtymästä (PRES)/palautuvasta posteriorisesta leukoenkefaliittioireyhtymästä (RPLS) on raportoitu. Tunnusmerkkeihin ja oireisiin kuuluvat muun muassa näköhäiriöt, pääsärky, kouristuskohtaukset ja muutokset mielialassa, ja johon voi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi pitää varmentaa aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä kuten muu perussairaus,



hypertensio, immunosuppressiivinen lääkitys ja/tai solusalpaajahoito.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Ruoansulatuskanavan perforaatioita on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet rituksimabia non-Hodgkin-lymfooman hoitoon, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Suurimmassa osassa tapauksista rituksimabia annettiin yhdessä solusalpaajahoidon kanssa.

#### *IgG-pitoisuus*

Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä ylläpitohoidossa uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, seerumin IgG-pitoisuuksien mediaanit olivat induktiohoidon jälkeen alle viitealueen alarajan (eli < 7 g/l) sekä seuranta- että rituksimabiryhmissä. Tämän jälkeen seurantaryhmässä IgG-pitoisuuden mediaani suureni viitealueen alarajan yläpuolelle, mutta pysyi muuttumattomana rituksimabiryhmässä. Kahden vuoden hoitajaksoa aikana potilaita, joiden IgG-pitoisuudet olivat alle viitealueen alarajan, oli noin 60 % rituksimabiryhmässä, kun taas näiden potilaiden osuus pieneni seurantaryhmässä (36 % kahden vuoden kuluttua).

Spontaaniraportoinnissa ja kirjallisuudessa on havaittu pieni määrä hypogammaglobulinemiatapauksia rituksimabilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajen seuraukset pediatriisille potilaille eivät ole tiedossa.

#### *Iho- ja ihonalainen kudος*

Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

#### *Eritysryhmien potilaat – rituksimabimonoterapia*

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):

Haittavaikutusten kaikkien asteiden, myös asteiden 3 ja 4, esiintyvyys oli samanlainen iäkkäillä potilailla ja nuoremmilla (< 65-vuotiaita) potilailla.

Sairaus, johon liittyy suuri tautimassa

Asteiden 3 ja 4 haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeampi potilailla, joilla oli suuri tautimassa, kuin potilailla ilman suurta tautimassaa (25,0 % vs. 15,4 %). Haittavaikutusten kaikkien asteiden esiintyvyys oli samanlainen näissä kahdessa ryhmässä.

Uusintahoitto

Uudelleen hoidetuilla potilailla, jotka saivat toistuvia rituksimabihoitajaksoja, raportoitiin saman verran haittavaikutuksia kuin ensimmäisen hoitajakson saaneilla potilailla (kaikki asteet sekä asteiden 3 ja 4 haittavaikutukset).

#### *Eritysryhmien potilaat – rituksimabi-yhdistelmähoito*

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):

Aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa tai uusiutuneessa tai refraktorisessa taudissa hematologisten ja lymfaattisen järjestelmän asteiden 3 ja 4 haittavaikutuksia esiintyi enemmän iäkkäillä potilailla kuin alle 65-vuotiailla.

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto (nivelreuma)

Rituksimabin turvallisuusprofiili nivelreuman hoidossa perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin.

Yhteenveto rituksimabin turvallisuusprofiilista vaikeaa nivelreumaa sairastavilla potilailla on esitetty seuraavissa kappaleissa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 3100 potilasta sai vähintään yhden hoitajakson, ja seuranta-ajan pituus vaihteli 6 kuukaudesta yli 5 vuoteen. Noin 2400 potilasta sai kaksi tai useampia hoitajaksoja ja yli 1000 potilasta sai viisi tai useampia hoitajaksoja. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyt turvallisuustiedot vastasivat odotettua, rituksimabin kliinisissä tutkimuksissa havaittua

haittavaikutusprofiilia (ks. kohta 4.4).

Potilaat saivat 2 x 1000 mg rituksimabia kahden viikon välein metotreksaattihoidon (10–25 mg viikossa) lisäksi. Rituksimabi-infuusiot annettiin 100 mg:n laskimonsisäisen metyyliiprednisoloni-infuusion jälkeen. Lisäksi potilaille annettiin prednisonia suun kautta 15 vuorokauden ajan.

### Haittavaikutustaulukko

Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, joiden katsottiin johtuneen rituksimabista. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa oli 23 % ensimmäisen infuusion yhteydessä ja väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä. Vakavat infuusioon liittyvät reaktiot olivat melko harvinaisia (0,5 %:lla potilaista) ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen hoitojakson yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa rituksimabin käytöstä reumatoidiartriitin hoidossa ilmenneiden haittavaikutusten lisäksi, markkinoille tulon jälkeen on raportoitu progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta (PML) (ks. kohta 4.4) ja seerumitaudin kaltaisista reaktioista.

**Taulukko 2 Yhtenveto haittavaikutuksista nivelreumapotilailla, jotka saivat rituksimabia kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen**

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvainen	Harvainen	Hyvin harvainen
<b>Infektiot</b>	Ylempien hengitysteiden tulehdus, virtsatietulehdukset	Keuhkoputkentulehdus, sivuontelotulehdus, maha-suolilehdus, jalkasila			PML, B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista
<b>Veri ja imukudos</b>		Neutropenia <sup>1</sup>		Viivästynyt neutropenia <sup>2</sup>	Seerumitaudin kaltaiset reaktiot
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<sup>3</sup> Infuusioon liittyvät reaktiot (hypertensio, pahoinvointi, ihottuma, kuumetauti, kutina, urtikaria)		<sup>3*</sup> Infuusioon liittyvät reaktiot (yleistynyt ödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, kurkunpään turvotus, angioödeema, yleistynyt kutina, anafylaksi, anafylaksin kaltainen reaktio)		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	kuume, kuumetauti, hypertensio, luha, vilunväristykset, angina pectoris, takykardia, hengenahdistus, suun ja nielun kipu, perifeerinen ödeema, eryteema)				
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyperkolesterolemia			
<b>Psykkiset häiriöt</b>		Masennus, ahdistuneisuus			
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Parestesia, migreeni, huimaus, iskias			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Sydän				Rasitusrinta-kipu, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti	Eteislepatus
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia, ripuli, gastroesofageaalinen refluksi, suun haavauma, ylävatsakipu			
Iho ja ihonalainen kudος		Alopesia			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky/lihaskipu, nivelrikko, bursiitti			
Tutkimukset	IgM-tasojen lasku <sup>4</sup>	IgG-tasojen lasku <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin, jotka on kerätty kliinisten tutkimusten rutiinomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

<sup>2</sup> Esiintymistiheys perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuihin tietoihin.

<sup>3</sup> Reaktiot, jotka esiintyivät infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä infuusion antamisesta. Katso myös infuusioon liittyvät reaktiot alempana. Infuusioon liittyvät reaktiot voivat johtua yliherkkyydestä ja/tai lääkkeen vaikutusmekanismista.

<sup>4</sup> Mukaan luettu havainnot, jotka on kerätty rutiinomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

<sup>5</sup> Mukaan luettu fataalit tapaukset

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Toistuvat hoitajakset*

Toistuvien hoitajaksojen haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin ensimmäisessä altistuksessa. Ensimmäisen rituksimabialtistuksen jälkeen kaikkien haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeimmillaan ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja väheni sen jälkeen. Nämä haitat olivat lähinnä infuusioon liittyviä reaktioita (ilmenevät yleisesti ensimmäisen hoitajakson yhteydessä), nivelreuman pahenemista ja infektiota, jotka kaikki olivat yleisempiä hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana.

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Yleisin haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa ilmeni rituksimabi-infuusion yhteydessä oli infuusioon liittyvät reaktiot. Rituksimabihoitoa saaneista 3189 potilaasta 36 % (1135) koki vähintään yhden infuusioon liittyvän reaktion ja 23 % (733/3189) koki infuusioon liittyvän reaktion ensimmäisen rituksimabialtistuksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Myöhempien infusioiden yhteydessä infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus vähenee. Kliinisissä tutkimuksissa alle 1 % (17/3189) potilaista sai vakavan infuusioon liittyvän reaktion. CTC-luokituksen mukaisia asteen 4 infuusioon liittyviä reaktioita eikä kuolemaan johtaneita tapauksia ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. CTC-luokituksen mukaiset asteen 3 tapahtumat ja hoidon keskeyttämiseen johtaneet infuusioon liittyvät reaktiot vähenivät joka hoitajaksoilla, ja olivat harvinaisia kolmannelta hoitajaksosta eteenpäin. Esilääkityksenä annettu laskimonsisäinen glukokortikoidi vähensi merkittävästi infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Vaikeita kuolemaan johtaneita infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Tutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli arvioida nopeamman rituksimabi-infuusion turvallisuutta nivelreumapotilailla, rituksimabia voitiin antaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaville potilaille laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona, jos heillä ei esiintynyt vakavaa infuusioreaktiota ensimmäisen tutkitun infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Potilaat,

jotka olivat saaneet aikaisemmin vakavan infuusioreaktion jonkin nivelreuman hoidossa käytetyn biologisen lääkehoidon yhteydessä, suljettiin pois tutkimuksesta. Infuusioreaktioiden ilmaantuvuus, luonne ja vaikeusaste olivat yhdenmukaiset aikaisempien havaintojen kanssa. Vakavia infuusioreaktioita ei havaittu.

#### *Infektiot*

Infektioiden kokonaisesiintyvyys oli rituksimabihoitoa saaneilla potilailla noin 94 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Infektiot olivat lähinnä lieviä tai kohtalaisia ja ilmenivät useimmiten ylempien hengitysteiden infektioidena ja virtsatieinfektioidena. Vakavia tai laskimonsisäisiä antibiootteja vaativia infektoita oli noin 4 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Vakavien infektioiden määrä ei noussut merkittävästi rituksimabin toistohoitojen jälkeen. Alempien hengitysteiden tulehduksia (myös keuhkokuume) on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa rituksimabihaaroissa saman verran kuin vertailuhaaroissa.

Kuolemaan johtavia progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia on raportoitu potilailla, joiden autoimmuunisairautta on hoidettu rituksimabilla. Näihin sairauksiin kuuluvat nivelreuma ja mm. systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti (hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolinen käyttö).

B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu non-Hodgkin-lymfooman sairastavilla potilailla, jotka saivat rituksimabia yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa (ks. non-Hodgkin-lymfooma). B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on hyvin harvoin raportoitu rituksimabihoitoa saaneilla nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.4).

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Vakavia sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia raportoitiin 1,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti rituksimabihoitoa saavilla potilailla. Vertailuryhmässä plasebolla hoidetuilla potilailla raportoituja tapauksia oli saman verran (1,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti). Sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (kaikki asteet, myös vakavat) saaneiden potilaiden osuus ei lisääntynyt toistohoitojen yhteydessä.

#### *Neurologiset tapahtumat*

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS) on raportoitu. Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituihin tapauksiin liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoido.

#### *Neutropenia*

Rituksimabihoitoon yhteydessä on havaittu neutropeniatapahtumia. Suurin osa näistä tapahtumista oli ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Neutropenia voi ilmetä useita kuukausia rituksimabinannon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kliinisten tutkimusten plasebokontrolloidussa vaiheessa vaikea neutropenia kehittyi 0,94 %:lle (15/1382) rituksimabilla hoidetuille potilaille ja 0,27 %:lle (2/731) plasebolla hoidetuille potilaille.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu harvoin neutropeenisiä tapahtumia, mukaan lukien viivästynyt ja pitkään jatkuva neutropenia. Joissakin tapauksissa tapahtumiin liittyi kuolemaan johtaneita infektoita.

#### *Iho- ja ihonalainen kudus*

Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

#### *Poikkeavat laboratorioarvot*

Hypogammaglobulinemiaa (IgG tai IgM alle normaaliarvon alarajan) on havaittu rituksimabilla

hoidetuilla nivelreumapotilailla. Infektioiden kokonaisesiintyvyys tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei lisääntynyt alentuneiden IgG- tai IgM-arvojen kehittymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Spontaaniraportoinnissa ja kirjallisuudessa on havaittu pieni määrä hypogammaglobulinemiatapauksia rituksimabilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatriisille potilaille eivät ole tiedossa.

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto (granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti)

Granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa 99 potilasta sai rituksimabihoitoa (375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa 4 viikon ajan) ja glukokortikoideja (ks. kohta 5.1).

#### Haittavaikutustaulukko

Kaikkien taulukossa 3 lueteltujen haittavaikutusten ilmaantuvuus rituksimabiryhmässä oli  $\geq 5\%$ .

**Taulukko 3. Kliinisessä avaintutkimuksessa 6 kuukauden hoidon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 5\%$ :lla rituksimabihoitoa saaneista potilaista ja useammin kuin syklofosfamidihoiton yhteydessä**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Rituksimabi (n = 99)</b>
<b>Haittatapahtuma</b>	
<b>Infektiot</b>	
Virtsatietulehdus	7 %
Keuhkoputkentulehdus	5 %
Herpes zoster -infektio	5 %
Nasofaryngiitti	5 %
<b>Veri ja imukudos</b>	
Trombosytopenia	7 %
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Sytokiinioireyhtymä	5 %
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyperkalemia	5 %
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Unettomuus	14 %
<b>Hermosto</b>	
Huimaus	10 %
Vapina	10 %
<b>Verisuonisto</b>	
Hypertensio	12 %
Punaiselu	5 %
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yskä	12 %
Hengenahdistus	11 %
Nenäverenvuoto	11 %
Nenän tukkoisuus	6 %
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ripuli	18 %
Dyspepsia	6 %
Ummetus	5 %
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Akne	7 %
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Lihasspasmit	18 %

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Rituksimabi</b>
<b>Haittatapahtuma</b>	<b>(n = 99)</b>
Nivelsärky	15 %
Selkäkipu	10 %
Lihashuikkous	5 %
Tuki- ja liikuntaelämistön kipu	5 %
Raajakipu	5 %
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Perifeerinen ödeema	16 %
<b>Tutkimukset</b>	
Alentunut hemoglobiinipitoisuus	6 %

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määriteltiin granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa mikä tahansa haittatapahtuma, joka esiintyi 24 tunnin kuluessa infuusiosta ja joka tutkijalääkärin arvion mukaan liittyi infuusion potilasjoukossa, jossa selvitettiin valmisteen turvallisuutta. Rituksimabihoitoa sai yhdeksän ylempinäyhdeksän potilasta, ja 12 %:lla esiintyi vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio. Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot olivat CTC-luokituksen mukaan asteen 1 tai 2 tapahtumia. Yleisimmät infuusioon liittyvät reaktiot olivat sytokiinioireyhtymä, punastelu, kurkun ärsytys ja vapina. Rituksimabi annettiin yhdistelmänä laskimoon annettujen glukokortikoidien kanssa, mikä saattaa vähentää tällaisten tapahtumien ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta.

#### *Infektiot*

Infektioiden kokonaisesiintyvyys rituksimabihoitoa saaneilla 99 potilaalla oli noin 237 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 197–285) 6 kuukauden ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana. Infektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita ja ne olivat useimmiten ylempien hengitysteiden infektioita, *herpes zoster*-infektioita ja virtsatieinfektioita.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli noin 25 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmin raportoitu vakava infektio rituksimabiryhmässä oli keuhkokuume, jonka esiintyvyys oli 4 %.

#### *Maligniteetit*

Maligniteettien ilmaantuvuus rituksimabihoitoa saaneilla potilailla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli 2,00 tapausta 100 potilasvuotta kohti tutkimuksen viimeisenä päättämispäivänä (kun viimeisen potilaan seurantajakso päättyi). Syöpien ilmaantuvuus vaihtui vakioitujen ilmaantuvuusasteiden perusteella olevan samankaltainen kuin aiemmin on raportoitu ANC-vasta-aineisiin liittyvää vaskuliittia sairastavilla potilailla.

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Sydäntapahtumia esiintyi noin 273 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 149–470) 6 kuukauden ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana. Vakavien sydäntapahtumien esiintyvyys oli 2,1 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 3–15). Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat takykardia (4 %) ja eteisvärinä (3 %) (ks. kohta 4.4).

#### *Neurologiset tapahtumat*

Autoimmuunisairauksien yhteydessä on raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoencefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituihin tapauksiin liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoito.

#### *B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen*

Granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla rituksimabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen pieni määrä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumistapauksia, joista osa johti potilaan kuolemaan.

#### *Hypogammaglobulinemia*

Rituksimabihoitoa saaneilla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus normaalin viitealueen alapuolella). Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa rituksimabihoitoa saaneista potilaista, joiden immunoglobuliinipitoisuus oli lähtötilanteessa normaali, 27 %:lla oli pieni IgA-pitoisuus, 58 %:lla oli pieni IgG-pitoisuus ja 51 %:lla oli pieni IgM-pitoisuus hoitokuukautena 6. Syklofosfamidiryhmässä vastaavat osuudet olivat 25 % (pieni IgA-pitoisuus), 50 % (pieni IgG-pitoisuus) ja 46 % (pieni IgM-pitoisuus). Potilailla, joiden IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus oli pieni, infektioiden yleensä tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei ollut suurentunut.

#### *Neutropenia*

Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa rituksimabihoitoa saaneista granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavista potilaista 24 %:lle rituksimabiryhmän potilaista (yksi hoitokausi) ja 23 %:lle syklofosfamidiryhmän potilaista kehittyi CTC-luokituksen mukainen asteen 3 tai vaikeampiasteinen neutropenia. Neutropeniaan ei havaittu rituksimabihoitoa saaneilla potilailla liittyneen vakavien infektioiden lisääntymistä. Useiden rituksimabi-hoitokausien vaikutusta neutropenian kehittymiseen granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

#### *Iho- ja ihonalainen kudus*

Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tehdyistä kliinisissä tutkimuksissa ihmisille on rajoitetusti tietoa saatavilla suuremmista kuin hyväksytyistä laskimoon annettavista rituksimabin annoksista. Suurin ihmisellä tutkittu laskimoon annettu rituksimabiannos on tähän mennessä ollut 5 000 mg (2 250 mg/m<sup>2</sup>), jota tutkittiin annosskalaaio tutkimuksessa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja ei ilmennyt.

Jos potilas saa yliannoksen, infuusion anto on välittömästi keskeytettävä ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu viisi rituksimabin yliannostustapausta. Kolmessa tapauksessa ei raportoitu haittatapahtumia. Kaksi haittatapahtumaa raportoitiin, toinen oli influenssan tapaisia oireita rituksimabiannoksella 1,8 g ja toinen oli fataali hengityslama rituksimabiannoksella 2 g.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC02.

Rituzena on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimabi sitoutuu spesifisesti transmembraaniseen CD20-antigeeniin, joka on non-glykosyloitu fosfoproteiini. Tätä antigeenia esiintyy pre-B-soluissa ja kypsissä B-lymfosyyteissä. Yli 95 % B-solu non-Hodgkinin lymfoomista ilmaisee tätä antigeenia.

CD20:tä esiintyy normaaleissa ja maligneissa B-soluissa, mutta ei hematopoieettisissa kantasoluissa, pro-B-soluissa, normaaleissa plasm soluissa eikä muussa terveessä kudoksessa. CD20-antigeeni ei internalisoidu vasta-aineen sitoutuessa eikä sitä irtoa solun pinnalta. CD20-antigeeni ei kierrä vapaana plasmassa, joten kilpailua vasta-ainesitoutumisesta ei esiinny.

Rituksimabin Fab-alayksikkö sitoutuu B-lymfosyytin CD20-antigeeniin ja Fc-alayksikkö voi aktivoida immuunijärjestelmän välittämänä B-solun tuhoutumisen. Mahdollisia efektorin välittäjiä solun tuhoutumisen mekanismeja ovat C1<sub>q</sub>-sitoutumisen laukaisema, komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), jota välittävät granulosityttien, makrofagiin ja NK-solujen pinnassa olevat Fc $\gamma$ -reseptorit. Rituksimabin sitoutumisen B-lymfosyytin CD20-antigeeniin on myös osoitettu aiheuttavan ohjelmoitua solujen kuolemaa (apoptoosia).

Perifeeristen B-solujen määrät laskivat alle normaaliarvojen ensimmäisen rituksimabiannoksen jälkeen. Pahanlaatuisten hematologisten tautien vuoksi hoidetuilla potilailla B-solujen palautuminen alkoi 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä ja yleensä arvot palasivat normaaleiksi 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaikka joillakin potilailla palautuminen voi kestää kauemmin (palautumisajan mediaani jopa 23 kuukautta hoidon aloituksesta). Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla, perifeeristen B-solujen määrä laski tasolle < 10 solua/ $\mu$ l kahden kerran viikossa annetun rituksimabi-infuusion jälkeen (375 mg/m<sup>2</sup>), ja useimmilla potilailla määrä pysyi tällä tasolla hoidosta seuraavat 6 kuukautta. Suurimalla osalla potilaista (81 %) havaittiin viitteitä B-solujen palautumisesta ja kun hoidon päättymisestä oli kulunut 12 kuukautta heiltä mitattiin arvoja, jotka olivat > 10 solua/ $\mu$ l. 18 kuukautta hoidon päättymisestä osuus oli kasvanut 87 %:iin.

#### Kliininen kokemus non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

##### Folikulaarinen lymfooma

##### *Monoterapia*

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta

Avaintuloksissa rituksimabia annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan 166 potilaalle, joilla oli uusiutunut tai solunsalpaajaresistentti, matala-asteinen tai folikulaarinen B-solu-NHL. Kokonaishoitovaste oli 48 % intent-to-treat (ITT) -ryhmässä (95 %:n luottamusväli 41–56 %), 6 %:lla potilaista saavutettiin täydellinen hoitovaste ja 42 %:lla osittainen hoitovaste. Hoitoon reagoivilla potilailla arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP) oli 13 kuukautta. Alaryhmäanalyysissä havaittiin, että kokonaishoitovasteluku oli suurempi potilailla, joilla oli IWF-luokituksen mukainen histologinen alatyypin B, C tai D verrattuna alatyypin A (58 % vs. 12 %). Kokonaishoitovasteluku oli myös suurempi potilailla, joiden leesio suurin halkaisija oli alle 5 cm verrattuna potilaisiin, joilla halkaisija oli suurempi kuin 7 cm (53 % vs. 38 %) tai jos potilailla oli kemoterapiaan reagoiva relapsi verrattuna solunsalpaajaresistenttiin (= hoitovasteen kesto alle kolme kuukautta) relapsiin (50 % vs. 22 %). Kokonaishoitovaste potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu autologisella luuydinsiirrolla (ABMT), oli 78 %, kun taas potilailla, jotka eivät olleet saaneet luuydinsiirtoa, hoitovaste oli 43 %. Seuraavilla tekijöillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta (Fisherin testillä analysoituna) hoitovasteeseen rituksimabile: ikä, sukupuoli, lymfooman



pahanlaatuisuusaste, alkudiagnoosi, suuri tautimassa / ei suurta tautimassaa, normaali tai korkea LDH tai ekstranodaalinen tauti. Hoitovastelukujen ja luuytimeen levinneen taudin välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio: hoitovasteen sai 40 % potilaista, joilla oli luuytimeen levinnyt tauti. Potilaista, joilla ei ollut luuytimeen levinnyttä tautia, hoitovasteen sai 59 % ( $p = 0,0186$ ). Tätä tulosta ei tukenut asteittainen logistinen regressioanalyysi, jossa seuraavat tekijät havaittiin hoitovastetta ennustaviksi: histologinen tyyppi, lähtötilanteen bcl-2-positiivisuus, resistenssi viimeiselle edeltävälle solunsalpaajahoidolle ja suuri tautimassa.

Hoito kerran viikossa, yhteensä kahdeksan annosta  
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 37:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulyymfoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä kahdeksan annosta. Kokonaishoitovaste oli 57 % (95 %:n luottamusväli 41–73 %, täydellinen hoitovaste 14 %, osittainen hoitovaste 43 %) ja arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 19,4 kuukautta (vaihteluväli 5,3–38,9 kk).

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta, suuri tautimassa  
Kolmessa tutkimuksessa 39 potilaalle annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Potilaat sairastivat uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, suuren tautimassan (yksittäisen leesio halkaisija  $\geq 10$  cm) matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulyymfoomaa. Tässä yhdistetyssä aineistossa kokonaishoitovaste oli 36 % (95 %:n luottamusväli 21–51 %, täydellinen hoitovaste 3 %, osittainen hoitovaste 33 %) ja mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 9,6 kuukautta (vaihteluväli 4,1–26,8 kk).

Uusintahoitto, annostus kerran viikossa, yhteensä neljä annosta  
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 58:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulyymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka olivat saaneet objektiivisen kliinisen hoitovasteen ensimmäiselle rituksimabihoitajaksoille, annettiin uudelleen 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Kolme potilasta oli saanut jo kaksi rituksimabihoitajaksoa ennen tutkimukseen mukaantuloa, joten he saivat kolmannen hoitotason tutkimuksen aikana. Kahta potilasta hoidettiin kaksi kertaa uudelleen tutkimuksen aikana. Tutkimuksen 60 uusintahoidon kokonaishoitovaste oli 38 % (95 %:n luottamusväli 26–51 %, täydellinen hoitovaste 10 %, osittainen hoitovaste 28 %) ja arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 17,8 kuukautta (vaihteluväli 5,4–26,6 kk). Tämä tulos kestää hyvin vertailun ensimmäiseen rituksimabihoitajaksoon, jolloin aika taudin etenemiseen oli 12,4 kuukautta.

#### *Yhdistelmähoito solunsalpaajien kanssa*

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 322 aikaisemmin hoitamaton, follikulaarista lymfoomaa sairastava potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisen ryhmän potilaille annettiin CVP-solunsalpaajahoidoa (syklofosfamidi 750 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiini 1,4 mg/m<sup>2</sup> aina 2 mg:n annokseen saakka päivinä 1 ja prednisolonia 40 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan syklin ajan ja toisen ryhmän potilaille rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> yhdistettynä CVP-hoitoon (R-CVP). Rituksimabi annettiin jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Hoitoa sai kaikkiaan 321 potilasta, joille tuloa voitiin arvioida (162 R-CVP-ryhmässä ja 159 CVP-ryhmässä). Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 53 kuukautta. Tutkimuksen primaarisella päätepisteellä (aika hoidon tehon menetykseen) verrattuna R-CVP-hoidolla saavutettiin merkittävä hyöty verrattuna CVP-hoitoon (27 kuukautta vs. 6,6 kuukautta,  $p < 0,0001$ , log-rank-testi). Kasvaimelle hoitovasteen (CR, CRu, PR) saaneiden potilaiden osuus oli merkittävästi suurempi ( $p < 0,0001$ , Chi-Square-testi) R-CVP-ryhmässä (80,9 %) verrattuna CVP-ryhmään (57,2 %). Verrattuna CVP-hoitoon R-CVP-hoito pidensi merkittävästi aikaa taudin etenemiseen (33,6 kuukautta) tai kuolemaan (14,7 kuukautta),  $p < 0,0001$ , log-rank-testi. Hoitovasteen keston mediaania oli R-CVP-ryhmässä 37,7 kuukautta ja CVP-ryhmässä 13,5 kuukautta ( $p < 0,0001$ , log-rank-testi).

Hoitoryhmien välinen ero kokonaiselinajassa osoitti merkitsevän kliinisen eron ( $p = 0,029$ , keskuksen mukaan stratifioitu log-rank-testi): 53 kuukauden kohdalla eloonjäämisprosentti oli R-CVP-ryhmän potilailla 80,9 % ja CVP-ryhmän potilailla 71,1 %.

Tulokset kolmesta muusta satunnaistetusta tutkimuksesta, joissa rituksimabia käytettiin yhdistelmähoitossa muiden solunsalpaajien kanssa (CHOP, MCP, CHVP/interferoni- $\alpha$ ), ovat myös osoittaneet vasteiden, aikaan sidonnaisten parametrien ja kokonaiselinajan merkittävää paranemista. Keskeiset tulokset kaikista neljästä tutkimuksesta on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4 Yhteenveto neljän faasin III satunnaistetun tutkimuksen keskeisistä tuloksista. Tutkimuksissa selvitettiin rituksimabista saatavaa hyötyä erilaisten solunsalpaajahoitojen kanssa follikulaarisessa lymfoomassa.**

Tutkimus	Hoito, potilaiden määrä	Seuranta-ajan mediaani (kk)	Kokonaishoitovaste (%)	Täydellinen hoitovaste (%)	Mediaani TTF/PFS/EFS (kk)	Kokonais eloonjääminen (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Mediaani TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 kk kohdalla 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Mediaani TTF: 2,6 v Ei saavutettu p < 0,001	18 kk kohdalla 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Mediaani PFS: 28,8 Ei saavutettu p < 0,0001	48 kk kohdalla 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP- IFN: 183 R-CHVP- IFN: 175	42	85 94	49 76	Mediaani EFS: 36 Ei saavutettu p < 0,0001	42 kk kohdalla 84 91 p = 0,029

EFS – Tapahtumavapaa elinaika

TTP – Aika taudin etenemiseen tai kuolemaan

PFS – Taudin etenemisestä vapaa elinaika

TTF – Aika hoidon tehon menetykseen

Kokonaiseloonjääminen – eloonjääminen analysointihetkellä

#### Diffuusi suurisoluiainen non-Hodgkin-B-solulymfooma

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 399:lle aikaisemmin hoitamattomalle, iäkkäälle potilaalle (ikä 60–80 vuotta), jolla on diffuusi suurisoluiainen B-solulymfooma, annettiin standardi-CHOP-hoitoa (syklofosfamidi 50 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisiini 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiini 1,4 mg/m<sup>2</sup> aina 2 mg:n annokseen saakka päivinä 1 ja prednisoloni 40 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan hoitosyklin ajan tai rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> ja CHOP-hoitoa (R-CHOP). Rituzenavalmistetta annettiin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Tehoa koskevassa loppuanalyysissä olivat mukana kaikki satunnaistetusti eri ryhmiin jaetut potilaat (197 CHOP- ja 202 R-CHOP-ryhmässä). Seuranta-ajan keston mediaani oli noin 31 kuukautta. Potilaat oli jaettu eri hoitoa saaviin ryhmiin tasapuolisesti ottaen huomioon lähtötilanteen sairauden ominaisuudet ja aste. Loppuanalyysi vahvisti, että R-CHOP-hoito pidensi kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi tapahtumista vapaata aikaa (primaarinen tehoa osoittava parametri; tapahtumia olivat kuolema, taudin uusiutuminen, lymfooman eteneminen tai uuden lymfoomahoidon aloittaminen) (p = 0,0001). Tapahtumista vapaan ajan Kaplan-Meier-estimaatti (mediaani) oli 35 kuukautta R-CHOP-ryhmässä ja 13 kuukautta CHOP-haarassa vastaten riskin vähenemistä 41 %:lla. Kokonaiseloonjäämisaajan 24 kuukauden estimaatti oli 68,2 % R-CHOP-ryhmässä ja 57,4 % CHOP-haarassa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 60 kuukautta, suoritettiin seuraava kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi, joka vahvisti R-CHOP-hoidon paremmuuden verrattuna CHOP-hoitoon (p = 0,0071): riski väheni 32 %.

Sekundaariset parametrit (hoitovaste, taudin etenemisestä vapaa aika, taudista vapaa aika, hoitovasteen kesto) vahvistivat R-CHOP-hoidon vaikutuksen verrattuna CHOP-hoitoon. Täydellinen hoitovaste kahdeksan syklin jälkeen oli 76,2 % R-CHOP-haarassa ja 62,4 % CHOP-haarassa (p = 0,0028).

Taudin etenemisen riski väheni 46 % ja taudin uusiutumisen riski 51 %. Kaikissa potilaiden alaryhmissä (sukupuoli, ikä, iän huomioon otettava IPI eli International NHL Prognostic Index, Ann Arborin luokitus, ECOG,  $\beta_2$ -mikroglobuliini, LDH, albumiini, B-oireet, suuri tautimassa, ekstranodaalinen tauti, luuytimeen levinnyt tauti) tapahtumista vapaan ajan ja kokonaiseloonjäämisajan riskisuhteet (R-CHOP verrattuna CHOP:iin) olivat vastaavasti alle 0,83 ja 0,95. R-CHOP-hoito hyödytti sekä korkean että matalan riskin potilaita käytettäessä iän huomioon otettavaa IPI-systeemiä.

#### *Kliiniset laboratoriolöydökset*

Humaani anti-hiiri (HAMA) -vastetta ei löytynyt 67 potilaalta, joilta HAMA tutkittiin. Humaani anti-kimeerinen vasta-aine (HACA) -vaste oli positiivinen neljällä potilaalla (1,1 %) 356 tutkitusta.

#### Krooninen lymfaattinen leukemia

Kahdessa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 817 aikaisemmin hoitamattomia KLL-potilasta ja 552 uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko FC-solunsalpaajahoidon (fludarabiinia 25 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidia 250 mg/m<sup>2</sup>, päivinä 1–3) joka neljäs viikko kuuden syklin ajan tai rituksimabia yhdistettynä FC-solunsalpaajahoidon (R-FC). Rituksimabia annettiin annostuksella 375 mg/m<sup>2</sup> ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä ennen solunsalpaajahoidon ja annostuksella 500 mg/m<sup>2</sup> seuraavien hoitosykliden ensimmäisenä päivänä. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heitä oli aikaisemmin hoidettu monoklonaalisella vasta-aineella tai jos heidän sairautensa ei ollut regressoinut (määritellään osittaisen vasteen puuttumisena vähintään 6 kk:n ajan) fludarabiinille tai jollekin muulle nukleosidianalogille. Tehon selvittämiseksi analysoitiin ensilinjan tutkimuksesta yhteensä 810 potilaan (403 R-FC, 407 FC) tiedot (taulukot 5a ja 5b) ja uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksesta 552 potilaan (276 R-FC, 276 FC) tiedot (taulukko 6).

Ensilinjan tutkimuksessa, jossa mediaanisuranta-aika oli 48,1 kuukautta, mediaani PFS oli 55 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 33 kuukautta FC-ryhmässä ( $p < 0,0001$ , log-rank-testi). Tulokset kokonaiselinajan analyysistä osoittivat R-FC-hoidon merkitsevää etua verrattuna pelkkään FC-hoitoon ( $p = 0,0319$ , log-rank-testi) (taulukko 5a). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin tasaisesti useimmissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan (Binet luokat A-C) (taulukko 5b).

**Taulukko 5a Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito**  
Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: rituksimabi + FC vs. pelkkä FC -  
seuranta-aika mediaani 20,7 kuukautta

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,0319	27 %
Tapahtumavapaa elinaika	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-vaste	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Vasteen kesto*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Aika ennen uuden hoidon aloittamista	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla. NR (not reached): ei saavutettu; n.a. ei käytettävissä

\* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR).

\*\* Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

**Taulukko 5b Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito**  
**Riskisuhde taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (PFS) Binet-vaiheessa (ITT) -**  
**seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta**

Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	Potilasmäärä		Riskisuhde (hazard ratio, (95 % luottamusväli)	P-arvo (ei säädetty Wald testi)
	FC	R-FC		
Binet-vaihe A	22	18	0,39 (0,15 ; 0,98)	0,0442
Binet-vaihe B	259	263	0,52 (0,41 ; 0,66)	< 0,0001
Binet-vaihe C	126	126	0,68 (0,49 ; 0,95)	0,0224

Uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa taudin etenemisestä vapaan elinajan (ensilinjan päätapahtuma) mediaani oli 30,6 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 20,6 kuukautta FC-ryhmässä (p = 0,0002, log-rank-testi). Etenemismapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin lähes kaikissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan. R-FC-haaraan raportoitii vähäistä, mutta ei merkittävää parannusta kokonaiselinajassa FC-haaraan verrattuna.

**Taulukko 6 Uusiutuneen/refraktorisen kroonisen lymfaattisen leukemian hoito - yhteenveto**  
**tehoa koskevista tuloksista: rituksimabi + FC vs. pelkkä FC (seuranta-ajan**  
**mediaani 25,3 kuukautta)**

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti, mediaaniaika tapahtumien (kk)			Riskin väheneminen
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,2874	17 %
Tapahtumavapaa elinaika	19,3	28,7	0,0002	36 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR-vaste	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Vasteen kesto*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Aika ennen uuden KLL-hoidon aloittamista	34,2	NR	0,0024	35 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla. NR (not reached) ei saavutettu, n.a. ei käytettävissä

\* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR).

\*\* Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Tulokset lisätutkimuksista, joissa rituksimabia käytettiin yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (mukaan lukien CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustini ja kladribiini) aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, ovat myös osoittaneet korkeita kokonaisvasteita ja etenemismapaaseen elinaikaan liittyvää etua, vaikkakin toksisuus hieman lisääntyi (erityisesti myelotoksisuus). Nämä tutkimukset tukevat rituksimabin käyttöä yhdessä minkä tahansa solunsalpaajan kanssa.

Tutkimustulokset 180 potilaasta osoittavat, että aikaisemmasta rituksimabihoidosta on kliinistä hyötyä (mukaan lukien CR) ja ne tukevat rituksimabi-uusintahoa.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa follikulaarisessa lymfoomassa ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## Kliininen kokemus granulomatoottisen polyangiitin (aiemman Wegenerin taudin) ja mikroskooppisen polyangiitin yhteydessä

Yhteensä 197 vähintään 15-vuotiasta potilasta, jotka sairastivat vaikea-asteista, aktiivista granulomatoottista polyangiittia (75 %) ja mikroskooppista polyangiittia (24 %), otettiin mukaan ja sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin vaikuttavaa vertailuainetta ja jossa selvitettiin valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko suun kautta päivittäin syklofosfamidia (2 mg/kg/vrk) 3–6 kuukauden ajan tai rituksimabia (375 mg/m<sup>2</sup>) kerran viikossa 4 viikon ajan. Kaikki syklofosfamidiryhmän potilaat saivat seurannan aikana atsatiopriinia ylläpitohoitona. Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat pulssihoitona laskimoon (i.v.) 1000 mg metyyliprednisolonia (tai vastaavan annoksen muuta glukokortikoidia) vuorokaudessa 1–3 päivän ajan, minkä jälkeen he saivat suun kautta prednisolonia (1 mg/kg/vrk, enintään 80 mg/vrk). Prednisonihoidon vähitellen toteutettavan lopettamisen tuli päättyä 6. kuukauteen mennessä hoidon aloittamisesta.

Ensisijainen hoitotuloksen mittari oli täydellisen remission saavuttaminen hoitokuukautena 6, mikä määriteltiin sairauden aktiivisuusasteina (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) 0 ja sillä, ettei potilas käyttänyt glukokortikoidihoitoa. Hoitojen välisen eron ennalta määriteltä vertailukelpoisuuden marginaali (non-inferiority margin) oli 20 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että rituksimabi oli täydellisen remission saavuttamisen vertailukelpoinen syklofosfamidin kanssa hoitokuukautena 6 (taulukko 7).

Teho havaittiin sekä äskettäin diagnosoiduilla potilailla että potilailla, joiden tauti oli relapsoitunut (taulukko 8).

**Taulukko 7 Täydellisen remission saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus hoitokuukautena 6 (Intent-to-Treat-potilaat\*)**

	Rituksimabi (n = 99)	Syklofosfamidi (n = 98)	Hoitojen ero (rituksimabi- syklofosfamidi)
Prosenttiosuus	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % <sup>b</sup> CI (-3,2 %, 24,3 %) <sup>a</sup>

- CI = luottamusväli (confidence interval).

- \* Huonoimman tapauksen paikkaus

<sup>a</sup> Vertailukelpoisuus osoitettiin, koska alempi tulos (-3,2 %) oli suurempi kuin ennalta määritetty vertailukelpoisuuden marginaali (-20 %).

<sup>b</sup> 95,1 %:n luottamusväli osoittaa tehon lisäulosta 0,001 alfa, mikä vastaa välianalyysia.

**Taulukko 8 Täydellinen remissio hoitokuukautena 6 taudin tilanteen mukaan**

	Rituksimabi	Syklofosfamidi	Ero (CI 95 %)
<b>Kaikki potilaat</b>	n = 99	n = 98	
<b>Äskettäin diagnosoidut</b>	n = 48	n = 48	
<b>Relapsoituneet</b>	n = 51	n = 50	
<b>Täydellinen remissio</b>			
<b>Kaikki potilaat</b>	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
<b>Äskettäin diagnosoidut</b>	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
<b>Relapsoituneet</b>	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Huonoimman tapauksen paikkaus koskee potilaita joilta tiedot puuttuvat

*Täydellinen remissio hoitokuukausina 12 ja 18*

Rituksimabiryhmässä 48 % potilaista oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 12 ja 39 %

potilasta oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 18. Syklofosfamidihoitoa (ja tämän jälkeen atsatiopriinia täydellisen remission ylläpitämiseen) saaneista potilaista täydellisen remission oli saavuttanut 39 % potilaista hoitokuukautena 12 ja 33 % potilaista oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 18. Hoitokuukaudesta 12 hoitokuukauteen 18 rituksimabiryhmässä oli havaittu 8 relapsia verrattuna neljään relapsiin syklofosfamidiryhmissä.

### *Rituksimabi-toistohoito*

15 potilasta sai tutkijalääkäriin harkinnan perusteella toisen rituksimabi-hoitojakson kuukausien 6–18 välillä ensimmäisen Rituksimabi-hoitojakson jälkeen taudin aktiivisuudessa todetun relapsin hoitoon. Koska tietoja on vähän (vain tästä tutkimuksesta), seuraavien rituksimabi-hoitojaksojen tehosta granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Immunosuppressiivinen toistohoito voi olla erityisen tarkoituksenmukaista potilaille, joilla on relapsin riski (aiemmat relapsit ja granulomatoottinen polyangiitti, tai potilaat joilla PR3-ANC-vastauksien lisäksi havaitaan B-lymfosyyttien uudelleen muodostumista). Kun rituksimabihoidolla on saavutettu remissio, immunosuppressiivista toistohoitoa voidaan harkita relapsin ehkäisemiseksi. Rituksimabin tehoa ja turvallisuutta ylläpito-hoidossa ei ole tutkittu.

### *Laboratoriotutkimukset*

Rituksimabihoitoa saaneista potilaista yhteensä 23/99 (23 %) todettiin testissä kimeeriproteiineille (HACA) positiivisiksi hoitokuukauteen 18 mennessä. Yksikään 99:stä rituksimabihoitoa saaneesta potilaasta ei ollut seulonnassa kimeeriproteiineille positiivinen. Kimeeriproteiinien muodostumisen merkitystä rituksimabihoitoa saaville potilaille ei tiedetä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Non-Hodgkin-lymfooma

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 298:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet rituksimabia kerran tai toistoinfuusiona joko yksinään tai CHOP-hoitoon yhdistettynä (käytetyt rituksimabiannookset vaihtelivat 100–500 mg/m<sup>2</sup> välillä). Analyysin perusteella populaation tyypillinen arvioitu ei-spesifinen puhdistuma (CL<sub>1</sub>) oli 0,14 l/vuorokausi. Arvioitu spesifinen puhdistuma (CL<sub>2</sub>), johon B-solut ja tuumorin koko todennäköisesti vaikuttavat, oli 0,59 l/vuorokausi, kun taas arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus (V<sub>1</sub>) oli 2,7 l. Rituksimabin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika oli 22 vuorokautta (arvioitu mediaani), vaihteluväli oli 6,1–52 vuorokautta. CD19-positiivisten solujen määrä lähtötasolla ja mitattavissa olevien tuumorileesioiden koko vaikuttivat osittain rituksimabin CL<sub>2</sub>-arvon vaihtelevuuteen aineistossa, jossa 161 potilaalle annettiin rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan. Potilailla, joilla oli isompi määrä CD19-positiivisia soluja tai leesioita (tuumoreita), oli korkeampi CL<sub>2</sub>-arvo. Arvon yksilölliset vaihtelut jäivät kuitenkin suuriksi, vaikka huomioitiin CD19-positiivisten solujen määrä ja leesioiden koko. V<sub>1</sub>-arvo vaihteli ihon pinta-alan ja CHOP-hoidon mukaan. Tämä V<sub>1</sub>-arvon vaihtelu (27,1 % ja 19,0 %) oli melko pientä, ja siihen vaikuttivat sekä ihon pinta-ala (1,53–2,32 m<sup>2</sup>) että samanaikainen CHOP-hoito. Ikä, sukupuoli, rotu tai WHO:n suorituskykyluokka eivät vaikuttaneet rituksimabin farmakokinetiikkaan. Tämän analyysin perusteella voidaan olettaa, että rituksimabiannoksen muuttaminen mitattujen kovariaattien mukaan ei vähennä merkittävästi vaihtelua rituksimabin farmakokineettisissä parametreissa.

Rituksimabia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa neljän viikon ajan 203:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet rituksimabihoitoa. Keskimääräinen C<sub>max</sub> neljännen infuusion jälkeen oli 486 µg/ml (vaihteluväli 77,5–996,6 µg/ml). Rituksimabia oli osoitettavissa potilaiden seerumissa noin 3–6 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.

Rituksimabia annettiin annoksella 375 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa kahdeksan

viikon ajan 37:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle. Keskimääräinen  $C_{max}$  nousi jokaisen peräkkäisen infuusion jälkeen. Ensimmäisen infuusion jälkeen  $C_{max}$ -arvo oli keskimäärin 243  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli 16–582  $\mu\text{g/ml}$ ) ja kahdeksannen infuusion jälkeen 550  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli 171–1177  $\mu\text{g/ml}$ ).

Rituksimabin farmakokineettinen profiili yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa käytettynä (kuusi rituksimabi-infuusiota annoksella 375  $\text{mg/m}^2$  kuuden CHOP-hoitosyklin ajan) oli samankaltainen kuin pelkällä rituksimabilla havaittu farmakokineettinen profiili.

### Krooninen lymfaattinen leukemia

KLL-potilaille annettiin rituksimabia yhdistettynä fludarabiiniin ja syklofosfamidiin laskimonsisäisesti infuusiona annoksella 375  $\text{mg/m}^2$  ensimmäisessä hoitosyklissä ja nostettiin annokseen 500  $\text{mg/m}^2$  jokaisessa seuraavassa viidessä hoitosyklissä. Viidennen 500  $\text{mg/m}^2$  -annoksen jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$  ( $n = 15$ ) oli 408  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli 97–764  $\mu\text{g/ml}$ ) ja keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika 32 vuorokautta (vaihteluväli 14–62 vrk).

### Nivelreuma

Kun rituksimabia annettiin kahtena 1000  $\text{mg:n}$  infuusiona laskimoon kahden viikon välein, terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 20,8 vuorokautta (vaihteluväli 8,5–35,9 vuorokautta), systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 0,23 l/vrk (vaihteluväli 0,091–0,6 l/vrk) ja vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 4,6 l (vaihteluväli 1,7–7,5 l). Samojen tulosten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatiin vastaavat keskiarvot systeemiselle puhdistumalle (0,26 l/vrk) ja puoliintumisajalle (20,4 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ihon pinta-ala ja sukupuoli olivat merkittävimmät farmakokineettisten parametrien yksilöllisiä eroja selittävät kovariaatit. Kun tulokset korjattiin ihon pinta-alan suhteen, miespuolisilla tutkimushenkilöillä jakautumistilavuus oli suurempi ja puhdistuma oli nopeampi kuin naispuolisilla tutkimushenkilöillä. Sukupuoleen liittyvien farmakokineettisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä, eivätkä ne vaadi annostuksen muuttamista. Farmakokineettisiä tietoja ei ole käytettävissä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin neljässä tutkimuksessa päivinä 1 ja 15 kahden laskimonsisäisesti (i.v.) annetun annoksen jälkeen (2 x 500  $\text{mg}$  ja 2 x 1000  $\text{mg}$ ). Kaikissa näissä tutkimuksissa rituksimabin farmakokinetiikka oli annosriippuvainen tutkitulla rajoitetulla annosalueella. Ensimmäisen 2 x 500  $\text{mg:n}$  infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo plasmassa vaihteli arvosta 15  $\mu\text{g/ml}$  arvoon 171  $\mu\text{g/ml}$ . Annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  vastaava vaihteluväli oli 298–341  $\mu\text{g/ml}$ . Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli 183–198  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  ja 375–404  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$ . Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  oli 15–16 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  17–21 vuorokautta. Keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli molemmilla annoksilla 16–19 % korkeampi toisen infuusion jälkeen verrattuna ensimmäiseen infuusioon.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin toistohoidon toisen hoitojakson päätyttyä kahden laskimonsisäisesti annetun annoksen jälkeen (2 x 500  $\text{mg}$  ja 2 x 1000  $\text{mg}$ ). Ensimmäisen 2 x 500  $\text{mg:n}$  infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo plasmassa vaihteli arvosta 170  $\mu\text{g/ml}$  arvoon 175  $\mu\text{g/ml}$ . Annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  vastaava vaihteluväli oli 317–370  $\mu\text{g/ml}$ . Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli 207  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  ja vaihteli välillä 377–386  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$ . Keskimääräinen loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika toisen hoitojakson toisen infuusion jälkeen annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  oli 19 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  21–22 vuorokautta. Rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat vastaavanlaisia kahden hoitojakson aikana.

Populaatioissa, jossa TNF-estäjät eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta, farmakokineettiset parametrit olivat saman hoito-ohjelman jälkeen (2 x 1000  $\text{mg}$  i.v. 2 viikon välein) samanlaiset, ja maksimipitoisuus seerumissa oli 369  $\mu\text{g/ml}$  ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 19,2 vuorokautta.

## Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Analyysi 97 granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavan potilaan populaatiofarmakokineettisistä tiedoista, kun potilaat saivat rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa neljän viikon ajan, osoitti, että arvioitu terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 23 vuorokautta (vaihteluväli 9–49 vuorokautta). Rituksimabin keskimääräinen puhdistuma oli 0,313 l/vrk (vaihteluväli 0,116–0,726 l/vrk) ja jakautumistilavuus oli 4,50 l (vaihteluväli 2,25–7,39 l). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit vaikuttavat tässä potilasryhmässä olevan samankaltaiset kuin nivelreumapotilailla on havaittu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rituksimabi on osoittautunut erittäin spesifiseksi B-solujen CD20-antigeeniä kohtaan. Ainoa Cynomolgus-apinoilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa ilmennyt vaikutus oli odotettu farmakologinen vaikutus, joka näkyi perifeerisen veren ja lymfoidisen kudoksen B-solujen määrän vähenemisenä.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksista vaikutusta on tutkittu Cynomolgus apinoilla, joille annettiin enintään 100 mg/kg (20.–50. tiineyspäivänä). Tutkimuksissa ei havaittu viitteitä rituksimabin sikiötoksisuudesta. Sikiöiden lymfoidisissa elimissä havaittiin kuitenkin annoksesta riippuvaa farmakologista B-solujen vähenemistä, mikä jatkui vielä syntymän jälkeen, ja siihen liittyi myös vastasyntyneiden eläinten IgG-pitoisuuden pieneneminen. Eläinten B-soluarvot palautuivat normaalitasolle 6 kuukauden kuluessa syntymän jälkeen, eikä tämä heikentänyt rokotusvastetta.

Mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole suoritettu standarditutkimuksia, sillä ne eivät ole tälle molekyyllille merkityksellisiä. Rituksimabin karsinogeenisen potentiaalın selvittämiseksi ei ole suoritettu pitkäaikaisia tutkimuksia eläimillä.

Rituksimabin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Yleistä toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa cynomolgus-apinoilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Trinatriumsitraattihydraatti  
Polysorbaatti 80  
Injektioneettiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Rituksimabin ja polyvinyylikloridi- tai polyetylenimuovipussien tai infuusiovälineiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektio pullo  
3 vuotta

#### Laimennettu infuusioneste

Laimennettu rituksimabi-infusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 24 tuntia +2 °C - 8 °C:ssa ja sen jälkeen 12 tuntia huoneenlämmössä (ei yli 30 °C:ssa).



Mikrobiologiselta kannalta katsottuna laimennettu infuusioneste tulisi käyttää heti. Mikäli infuusionestettä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24 tuntia +2 °C±8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 ml:n injektiopullo (kirkasta tyypin I lasia, butyylikumitulppa) sisältää rituksimabia 100 mg. Pakkauksessa on 2 injektiopulloa.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Rituzena on pakattu steriileihin infuusiokonsentraattipulloihin, jotka on tarkoitettu kertakäyttöön. Rituzena on pyrogeeniton eikä siinä ole säilytysaineita.

Tarvittava Rituzena-annos vedetään aseptisesti infuusiokonsentraattipullossa ja laimennetaan laskettuun rituksimabikonsentraatioon 1-4 mg/ml lisäämällä annos injektiopullon sisään, jossa on steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista natriumkloridi- tai 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Sekoitetaan varovaisesti kääntämällä pussia ylösalaisin. Näin menetellen vaahtoaminen voidaan välttää. Laimennettujen infuusionesteiden steriiliys on varmistettava. Aseptinen työskentely on välttämätöntä, sillä Rituzena ei sisällä mitään antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Parenteraalisia lääkevalmisteita on tarkastettava visuaalisesti ennen käyttöönottoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen tai liuosten värjäytymisen varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVANHALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/17/1205/002

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rituzena 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 500 mg rituksimabia.

Yksi millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

Rituksimabi on geeniteknologisesti tuotettu, kimeerinen hiiren/ihmisen monoklonaalinen vasta-aine. Se on glykosyloitu immunoglobuliini, joka muodostuu ihmisen IgG1:n vakioalueiden ja hiiren kevyt- ja raskasketjujen vaihtelevien osien sekvensseistä. Vasta-aine on tuotettu hiirikäältä (kiinalaisen hamsterin munasarja- eli CHO-soluista) peräisin olevassa solususpensioviljelmässä ja puhdistettu affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtotekniikalla. Valmistusprosessiin kuuluu erityisiä virusten inaktivaatio- ja poistotoimenpiteitä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rituzena on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavissa käyttöaiheissa:

#### Non-Hodgkin-lymfooma (NHL)

Rituzena on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa hoitoa.

Rituzena-monoterapia on tarkoitettu III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon, kun tauti on solunsalpaajille resistentti tai kun tauti on uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen.

Rituzena on tarkoitettu yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon (CHOP = syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) kanssa potilaille, joilla on CD20-positiivinen diffuusi suurisolainen non-Hodgkin-B-solulymfooma.

#### Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Rituzena on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti.

Tietoa tehosta ja turvallisuudesta on rajallisesti saatavilla potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu monoklonaalisilla vasta-aineilla mukaan lukien Rituzena, tai potilaista, joiden tauti ei ole reagoinut aiempaan Rituzena- ja solunsalpaajahoitoon.

Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

### Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Rituzena on tarkoitettu yhdessä glukokortikoidien kanssa aikuispotilaiden vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) remission induktioon.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Rituzena on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa sellaisessa hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolilla ja difenhydramiinilla, pitää antaa ennen jokaista Rituzena-infusiota.

Non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille pitää harkita esilääkitystä glukokortikoideilla, ellei Rituzena-valmistetta anneta yhdessä glukokortikoideja sisältävien solunsalpaajahoito yhdistelmien kanssa.

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille suositellaan annettavaksi metyyliprednisolonia 1000 mg:n vuorokausannoksina 1–3 vuorokauden ajan laskimoon (viimeinen metyyliprednisoloniannos voidaan antaa samana päivänä, jona ensimmäinen Rituzena-infusio annetaan) ennen ensimmäistä Rituzena-infusiota. Tämän jälkeen Rituzena-hoidon aikana ja sen jälkeen annetaan suun kautta prednisonia 1 mg/kg/vrk (enintään 80 mg/vrk, jota pienennetään mahdollisimman nopeasti kliinisen tarpeen mukaan).

### Annostus

#### Non-Hodgkin-lymfooma

##### *Folikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma*

#### Yhdistelmähoito

Rituzena-valmisteen suositeltu aloitusannos solunsalpaajahoidon kanssa follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikaisemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m<sup>2</sup> jokaisessa syklistä, enintään 8 syklin ajan.

Rituzena tulisi antaa jokaisen solunsalpaajasyklin ensimmäisenä päivänä solunsalpaajahoitoon mahdollisesti kuuluvan glukokortikoidin i.v.-annon jälkeen.

#### Monoterapia

- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Monoterapiassa suositeltu Rituzena-annos aikuisille potilaille, joilla on III–IV levinneisyysasteen follikulaarinen lymfooma ja joiden tauti on solunsalpaajille resistentti tai uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen, on 375 mg/m<sup>2</sup> annosteltuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan.

Kun hoito uusitaan monoterapiassa potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen follikulaarinen lymfooma ja jotka ovat vastanneet aikaisemmin annetulle Rituzena-monoterapiahoidolle, suositusannos on 375 mg/m<sup>2</sup> annettuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

## *Diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma*

Rituzena-valmistetta tulisi käyttää yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa. Suositeltu annostus on 375 mg/m<sup>2</sup> jokaisen kemoterapiasyklin ensimmäisenä päivänä 8 syklin ajan CHOP-hoitoon kuuluvan glukokortikoidin i.v.-infuusion jälkeen. Suurisoluisen non-Hodgkin-B-solulymfooman hoidossa Rituzena-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajahoidojen kanssa.

### Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Rituzena-valmisteen annosta ei suositella pienennettäväksi. Kun Rituzena-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona solunsalpaajien kanssa, solunsalpaajalääkkeiden yleisiä annosten pienentämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

### Krooninen lymfaattinen leukemia

Tuumorilyysisyndrooman riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, että kroonista lymfaattista leukemiasairastaville potilaille annetaan 48 tuntia ennen hoidon aloittamista estolääkitystä, johon kuuluu riittävä hydraatio ja veren virtsahappopitoisuutta tasapainottava lääkitys. Kroonista lymfaattista leukemiasairastaville potilaille, joiden lymfosyyttien kokonaismäärä on  $> 25 \times 10^9/l$ , on suositeltavaa antaa 100 mg prednisonia/prednisolonia laskimoon juuri ennen Rituzena-infusiota akuuttien infuusioreaktioiden ja/tai sytokiinioireyhtymän vähentämiseksi ja lievittämiseksi.

Rituzena-valmisteen suositeltu annos solunsalpaajahoidon kanssa aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 0 ensimmäisessä hoitosykliissä. Sen jälkeen suositeltu annos on 500 mg/m<sup>2</sup> jokaisen seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, yhteensä 6 syklin ajan. Solunsalpaajahoido annetaan Rituzena-infuusion jälkeen.

### Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Rituzena-hoitoa saaville potilaille on annettava Rituzena-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

Suosittu Rituzena-annostus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin hoitoon remission induktiossa on 375 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan perusteella, joka annetaan infuusiona laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan (yhteensä neljä infusiota).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille suositellaan Rituzena-hoidon aikana ja sen jälkeen tarpeen mukaan annettavaksi *Pneumocystis jiroveci* -pneumonian (PCP) estohoitoa.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä (yli 65-vuotiaita) potilaita hoidettaessa.

#### *Pediatriiset potilaat*

Rituzena-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Laimennettu Rituzena-infuusioneste on annettava erillisen laskimonsisäisen infuusiolinjan kautta. Laimennettuja infuusioliuoksia ei saa antaa laskimoon nopeina infuusioina eikä boluksina.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisen sytokiinioireyhtymän ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4). Infuusio on heti keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee oireita vakavasta reaktiosta, etenkin

jos esiintyy vakavaa hengenahdistusta, bronkospasmia tai hypoksiaa. Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavia potilaita on tämän jälkeen tutkittava mahdollisen tuumorilyysisyndrooman varalta mm. laboratoriokokein sekä keuhkoinfiltraattien varalta keuhkojen röntgenkuvauksella. Seuraava koskee kaikkia potilaita: infuusiota ei saa jatkaa, ennen kuin kaikki oireet ovat hävinneet ja laboratoriokokeiden tulokset sekä keuhkoröntgenkuvat ovat normalisoituneet. Tällöin infuusiota voidaan jatkaa, mutta infuusionopeus saa olla enintään puolet edellisen infuusion nopeudesta. Jos samoja vakavia haittavaikutuksia taas ilmaantuu, on vakavasti ja tapauskohtaisesti harkittava lääkityksen lopettamista kokonaan.

Lievät tai keskivaikeat infuusion liittyvät oireet (kohta 4.8) yleensä vähenevät, kun infuusionopeutta hidastetaan. Kun oireet vähenevät, infuusionopeutta voidaan taas nostaa.

#### Ensimmäinen infuusio

Suosittelun aloitusnopeus on 50 mg/tunti. Ensimmäisten 30 minuutin jälkeen infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 50 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

#### Seuraavat infuusiot

##### *Kaikki käyttöaiheet*

Seuraavat Rituzena-annokset voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/tunti. Infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 100 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

#### Vasta-aiheet non-Hodgkin-lymfoomassa ja kroonisessa lymfomatisessa leukemiassa

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4)

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

#### Vasta-aiheet nivelreumassa, granulomatoottisessa polyangiitissa ja mikroskooppisessa polyangiitissa

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV, NYHA = New York Heart Association) tai vaikea, korjautumaton sydänsairaus (muut kardiovaskulaariset taudit, ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmistein kaupp nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Kaikkille rituksimabi-hoitoa saaville nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille on annettava rituksimabi-potilaskortti jokaisen

infuusion yhteydessä (ks. Liite IIIA, myyntipäällysmarkinnat). Potilaskortti sisältää potilaille tärkeitä turvallisuustietoja, jotka liittyvät infektioiden, mukaan lukien PML:n, mahdollisesti kohonneeseen riskiin.

Hyvin harvinaisia fataaleja PML-tapauksia on raportoitu rituksimabin käytön jälkeen. Potilaita on säännöllisin väliajoin seurattava kaikkien uusien tai pahenevien, mahdollisesti PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. Jos PML:ää epäillään, annostelu on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu. Lääkärin tulee arvioida potilaan oireita selvittääkseen viittaavatko ne neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos näin on, ovatko oireet mahdollisesti PML:ään viittaavia. Neurologin konsultaatiota on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Jos PML:ää epäillään, lisätutkimuksia on harkittava. Tällaisia lisätutkimuksia ovat mm. MRI-kuvaus (mieluummin varjoaineella tehtynä), JC-viruksen DNA:n testaus aivo-selkäydinnesteestä ja toistuvat neurologiset arvioinnit.

Lääkärin on oltava erityisen valpas PML:ään viittaavissa oireissa, joita potilas ei ehkä itse havaitse (esim. kognitiiviset, neurologiset ja psykiatriset oireet). Potilaita tulee myös neuvoa kertoamaan hoidostaan lähiomaisilleen, koska on mahdollista, että he huomaavat sellaisia oireita, joista potilas itse ei ole tietoinen.

Jos potilaalle kehittyy PML, rituksimabi-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivajaus ja PML:ää sairastavilla potilailla on havaittu immuunijärjestelmän toipumisen jälkeen tilanteen vakaantumista tai kohentumista. On edelleen epäselvää, voivatko PML:n varhainen havaitseminen ja rituksimabi-hoidon keskeyttäminen johtaa tilanteen samankaltaiseen vakaantumiseen tai kohentumiseen.

#### Non-Hodgkin-lymfooma ja krooninen lymfaattinen leukemia

##### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Rituksimabi-hoidon yhteydessä on esiintynyt infuusioon liittyneitä reaktioita, jotka saattavat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen. Sytokiinioireyhtymä ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa annusteista yliherkkyysoireyhtymästä.

Tällaiset reaktiot, kuten sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysisyndrooma sekä anafylaktiset ja yliherkkyysoireyhtymät, on kuvattu jäljempänä.

Rituksimabin laskimoon annettavan lääkemuodon käytössä on valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoitu vaikea-asteisia kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Ne ovat ilmaantuneet 30 minuutista 2 tunnin ensimmäisen laskimoon annettavan rituksimabi-infuusion aloittamisen jälkeen. Näille reaktioille tyypillistä olivat keuhkotapahtumat ja joissakin tapauksissa nopea tuumorilyysi ja tuumorilyysisyndrooman piirteet sekä lisäksi kuume, vilunväristykset, kankeus, hypotensio, urtikaria, angioödeema ja muut oireet (ks. kohta 4.8).

Vakavan sytokiinioireyhtymään kuuluu vaikea hengenahdistus, johon usein liittyy bronkospasmia ja hypoksiaa. Lisäksi esiintyy kuumeita, vilunväristyksiä, jäykkyyttä, urtikariaa ja angioödeema. Tähän reaktioon voi myös liittyä tuumorilyysisyndrooman oireita, kuten hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi) ja lisäksi akuutti hengitystoiminnan pettäminen ja kuolema. Akuuttiin hengitystoiminnan pettämiseen voi liittyä esim. interstitielli keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuvissa. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Huonon lopputuloksen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on/ollut keuhkojen vajaatoimintaa, sekä niillä, joilla on tuumori-infiltraatteja keuhkoissa. Näiden potilaiden hoidossa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta. Vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa infuusio on heti lopetettava (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava aggressiivista oireidenmukaista hoitoa. Kliinisten oireiden vähennyttyä saattaa jälleen seurata niiden paheneminen, joten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, kunnes tuumorilyysisyndrooma ja

keuhkoinfiltraatit ovat hävinneet tai on todettu, että niitä ei ole. Vakava sytokiinioireyhtymä on uusiutunut vain harvoissa tapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kaikkien oireiden häviämisen jälkeen.

Jos potilaan kasvaintaakka on suuri tai verenkierrossa on paljon ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) syöpäsoluja, kuten kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, vakavan sytokiinioireyhtymän riski saattaa olla suurempi ja potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta ja heitä on seurattava erityisen huolellisesti koko ensimmäisen infuusion ajan. Lääkärin on harkittava tavallista hitaamman infuusionopeuden käyttöä ensimmäisen infuusion ajan tai annoksen jakamista kahdelle päivälle ensimmäisen syklin aikana ja myös seuraavien syklien aikana, jos veren lymfosyyttimäärä yhä ylittää  $25 \times 10^9/l$ .

Erilaisia infuusion liittyviä haittavaikutuksia on havaittu 77 %:lla rituksimabilla hoidetuista potilaista (muun muassa sytokiinioireyhtymä, johon liittyy hypotensiota ja bronkospasmia, ilmeni 10 %:lla potilaista) ks. kohta 4.8. Nämä oireet menevät yleensä ohi, kun rituksimabi-infusio keskeytetään ja potilaalle annetaan antipyreettistä lääkettä, antihistamiinia sekä joskus tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Vakavien reaktioiden varalta, ks. edellä mainittu sytokiinioireyhtymä.

Anafylaktisia ja muita yliherkkyysoireyhtymiä on raportoitu proteiinien laskimonsisäiseen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiini-reaktion kohdalla, todelliset yliherkkyysoireyhtymät useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyysoireyhtymien hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä eli adrenaliinia, antihistamiineja ja glukokortikoideja on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että rituksimabi-hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio. Anafylaktisen reaktion kliiniset oireet voivat vaikuttaa sytokiini-reaktion kliinisiltä oireilta (kuvattu edellä). Yliherkkyyteen liittyviä oireita on raportoitu harvemmin kuin sytokiini-reaktion oireita.

Muita yksittäisissä tapauksissa raportoituja infuusion liittyviä reaktioita ovat sydäninfarkti, eteisvärinä, pulmonaarinen ödeema ja akuutti ohimenevä trombosytopenia.

Koska rituksimabi-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpainealäakityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen rituksimabi-infuusion antamista.

#### *Sydänvaivat*

Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt rituksimabilla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus ja/tai joille on annettu kardiotoksista kemoterapiaa, on siksi seurattava huolellisesti.

#### *Hematologinen toksisuus*

Vaikka rituksimabi ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa rituksimabi-hoitoa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on  $< 1,5 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttien määrä  $< 75 \times 10^9/l$ , sillä tästä potilasryhmästä kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti. Rituksimabi on annettu 21:lle autologisen luuydinsiirron saaneelle potilaalle ja muille sellaisiin riskiryhmiin kuuluville potilaille, joiden luuytimen toiminnan voitiin olettaa olevan heikentynyt. Kummassakaan edellä mainitussa potilasryhmässä ei esiintynyt myelotoksisuutta.

Rituksimabi-hoidon aikana on otettava täydellinen verenkuvat mukaan lukien neutrofiili- ja trombosyyttimäärät.

#### *Infektiot*

Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä rituksimabi-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rituksimabi-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vaikea infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3). Rituksimabi-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakavalle infektiolle (ks. kohta 4.8).

Rituksimabia saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumista mukaan lukien fataalia fulminanttia maksatulehdusta. Suurin osa näistä potilaista oli altistunut myös sytotoksiselle solunsalpaajahoidolle. Yhdestä tutkimuksesta saatu rajallinen tieto viittaa siihen, että uusiutunutta tai refraktorista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla rituksimabihoito saattaa pahentaa myös primaarista B-hepatiitti-infektiota. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen rituksimabi-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa rituksimabihoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAG tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on hyvin harvoin raportoitu progressiivista multifokaalista enkefalopatiaa (PML), kun rituksimabia on käytetty non-Hodgkin-lymfooman (NHL) ja kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon (ks. kohta 4.8). Suurin osa potilaista oli saanut rituksimabia solunsalpaajahoidon tai hematopoeettisen kantasolusiirteen yhteydessä.

#### *Rokotukset*

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu rituksimabi-hoidon jälkeen non-Hodgkin-lymfoomaa eikä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella. Rituksimabihoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita. Hoitovaste inaktivoituille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Ei-satunnaistetussa tutkimuksessa rokotteiden vasteita verrattiin potilaille, jotka saivat rituksimabimonoterapiaa uusiutuneeseen matala-asteiseen non-Hodgkin-lymfoomaan, ja terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Vaste tetanus tehosterokotukselle oli heikompi rituksimabiryhmässä (16 %) kuin verrokkiryhmässä (81 %). Myös vaste Keyhole Limpet haemocyan (KLH) -neoantigeenille oli heikompi rituksimabiryhmässä (4 %) verrattuna verrokkiryhmään (76 %). Molemmissa tapauksissa vasteeksi arvioitiin yli 2-lertainen lisäys vasta-ainetitterissä. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla samantapaisia tuloksia on odotettavissa näiden kahden taudin samankaltaisuuden vuoksi, mutta asiaa ei ole varmistettu kliinisillä tutkimuksilla.

Keskimääräiset hoitoa edeltäneet vasta-ainetitterit lukuisia antigeeneja vastaan (pneumokokki, influenssa A, sikotauti, vihurirokko, vesirokko) säilyivät vähintään 6 kuukautta rituksimabihoiton jälkeen.

#### *Ihoreaktiot*

Vaikea-asteisia ihoreaktioita kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys rituksimabi-valmisteeseen, hoito on lopetettava.

#### Nivelreuma, granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

##### *Nivelreumapotilaat, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla*

Rituksimabi-valmistetta ei suositella potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla (MTX), koska suotuisaa hyöty-riski-suhdetta ei ole osoitettu.

##### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Rituksimabi voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen. Esilääkitys analgeettisella/antipyreettisellä lääkevalmisteella ja antihistamiinilla pitäisi antaa ennen jokaista rituksimabi-infusiota. Nivelreumapotilaille pitäisi myös antaa esilääkitystä glukokortikoideilla infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kuolemaan johtaneita vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu nivelreumapotilailla myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa



nivelreumapotilailla raportoiduista infuusioon liittyvistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiin oireisiin kuuluivat allergiset reaktiot, kuten päänsärky, kutina, kurkun ärsytys, punoitus, ihottuma, urtikaria, hypertensio ja kuume. Infuusioon liittyviä reaktioita saavien potilaiden osuus oli yleensä suurempi ensimmäisen infuusion jälkeen kuin minkä tahansa hoitojakson toisen infuusion jälkeen. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus laski myöhempien infuusioiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Raportoidut reaktiot korjautuivat yleensä, kun rituksimabin infuusionopeutta pienennettiin tai infuusio keskeytettiin ja potilaalle annettiin kuumelääkettä, antihistamiinia sekä joissakin tapauksissa tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Sydänpotilaita ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteesta ja tarvittavista interventioista riippuen rituksimabi-infuusio keskeytetään tai lopetetaan kokonaan.

Infuusio voidaan useimmiten aloittaa uudelleen 50 % pienemmällä nopeudella (esim. nopeus lasketaan 100 mg:sta 50 mg:aan tunnissa), kun oireet ovat kokonaan hävinneet.

Yliherkkyysoireiden hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä, esim. epinefriinia (adrenaliinia), antihistamiineja ja glukokortikoideja, on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että allerginen reaktio ilmaantuu rituksimabi-hoidon aikana.

Rituksimabi-hoidon turvallisuudesta ei ole tutkimustietoa kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA- luokka III) tai vaikeaa, kontrolloimatonta sydänsairautta sairastavien potilaiden hoidossa. Rituksimabihoitoa saaneilla potilailla on todettu olemassa olevien iskeemisten sydänsairauksien, kuten angina pectoriksen, oireita sekä eteisvärinää ja eteislepatusta. Sydänpotilailla ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneilla potilailla infuusioreaktioista johtuvien kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski on otettava huomioon ennen rituksimabi-hoidon aloittamista, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin lääkkeen annon aikana. Koska rituksimabi-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpainelääkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen rituksimabi-infuusion antamista.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut infuusioon liittyneet reaktiot olivat samankaltaisia granulomatoottista polyangiittia ja mikroskoopista polyangiittia sairastavilla potilailla ja nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.8).

#### *Sydänvaivat*

Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt rituksimabilla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus on siksi seurattava huolellisesti (ks. yllä, Infuusioon liittyvät reaktiot).

#### *Infektiot*

Rituksimabihoitoa saavilla potilailla saattaa olla kohonnut riski sairastua infektioihin, mikä johtuu sekä rituksimabin vaikutusmekanismista että B-solujen tärkeästä roolista normaalin immuunivasteen ylläpitämisessä (ks. kohta 5.1). Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä rituksimabi-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rituksimabi ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen ja/tai vakava infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3) eikä potilaille, joilla on vaikea immuunivajavuus (esim. jos CD4- tai CD8-pitoisuus on hyvin alhainen). Rituksimabihoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakaville infektioille esim. hypogammaglobulinemia (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinitasojen määrittämistä suositellaan ennen rituksimabi-hoidon aloittamista.

Jos rituksimabi-hoidon jälkeen ilmaantuu infektioon viittaavia merkkejä tai oireita, potilas on tutkittava viipymättä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ennen seuraavan rituksimabi-hoitojakson antamista potilaan tila on arvioitava uudelleen mahdollisen infektoriskin suhteen.

Hyvin harvinaisia fataaleja PML-tapauksia (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia) on raportoitu rituksimabin käytön jälkeen nivelreuman ja autoimmunisairauksien hoidossa, mukaan

lukien systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti.

#### *B-hepatiitti-infektiot*

B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu rituksimabia saaneilla nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla.

Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen rituksimabi-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa rituksimabi-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

#### *Viivästynyt neutropenia*

Veren neutrofiilitasot tulee määrittää ennen jokaista rituksimabi-infusiota ja säännöllisin välein kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä sekä tapauksissa, joissa infektiota viivästyviä oireita ilmenee (ks. kohta 4.8).

#### *Ihoreaktiot*

Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysia (Olyerin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys rituksimabi-valmisteeseen, hoito on lopetettava.

#### *Rokotukset*

Ennen rituksimabi-hoidon aloittamista lääkärin tulisi tarkistaa potilaan rokotusstatus ja noudattaa vallitsevaa rokotusohjeistusta. Viimeiset rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen ensimmäistä rituksimabi-infusiota.

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu rituksimabi-hoidon jälkeen. Siksi rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella potilaille, joita hoidetaan rituksimabi-valmisteella tai joilla on matala perifeerinen B-solun määrä.

Rituksimabi-hoitoa saavat potilaat voidaan rokottaa inaktivoituilla rokotteilla. Hoitovaste inaktivoituille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Satunnaistetussa tutkimuksessa nivelreumapotilailla havaittiin, että vaste tetanus-tehosterokotukselle oli vastaava rituksimabilla ja metotreksaatilla hoidetuilla potilailla (39 %) kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (42 %). Kuusi kuukautta rituksimabi-hoidon jälkeen annetuille pneumokokki-polysakkaridirokotteelle ja KLH neoantigeenille vasteet olivat alentuneet rituksimabia ja metotreksaattia saavien ryhmässä verrattuna pelkkää metotreksaattia saavien ryhmään. Rituksimabia ja metotreksaattia saavilla vaste polysakkaridirokotteelle oli 43 % (ainakin kahdelle pneumokokki vasta-aineen serotyypille) ja pelkkää metotreksaattia saavilla 82 %. Vasteet KLH neoantigeenille olivat 47 % ja 93 %. Jos inaktivoitujen rokotteiden käyttö on tarpeellista rituksimabi-hoidon aikana, rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen seuraavaa rituksimabi-infusiota.

Kokemukset yhden vuoden aikana nivelreumapotilaille annetuista rituksimabin toistohoidoista osoittivat, että potilaita, joilla oli positiivisia vasta-ainetittereitä pneumokokkia, influenssaa, sikotautia, vihurirokkoa, vesirokkoa ja tetanustoksoidia vastaan, oli yleisesti saman verran kuin hoidon alussa.

#### *Nivelreumapotilaille samanaikaisesti/myöhemmin annettu DMARD-lääkitys*

Rituksimabi-valmisteen ja muiden antireumaattisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (lukuun ottamatta kohdissa ”Käyttöaiheet” ja ”Annostus” mainittuja nivelreumalääkkeitä).

Kliinisistä tutkimuksista ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin täysin arvioida rituksimabi-hoidon jälkeen annettujen muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD), mukaan lukien

TNF-estäjien ja muiden biologisten valmisteiden turvallisuutta (ks. kohta 4.5). Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että kliinisesti merkittävien infektioiden määrä pysyy muuttumattomana annettaessa tällaista hoitoa aikaisemmin rituksimabia saaneille potilaille. Potilaita on kuitenkin seurattava tarkasti infektiin viittaavien merkkien varalta, jos biologisia ja/tai tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD) käytetään rituksimabi-hoidon jälkeen.

#### *Maligniteetit*

Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet voivat lisätä maligniteettien riskiä. Rituksimabin käytöstä nivelreumaa sairastavilla potilailla on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.8). Nykytiedon perusteella ei ole viitteitä lisääntyneestä maligniteettien riskistä. Tällä hetkellä ei kuitenkaan voida poissulkea mahdollista riskiä kiinteiden kasvainten muodostumiselle.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tällä hetkellä rituksimabi-valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisista interaktioista on rajallisesti tietoa.

KLL-potilailla samanaikainen rituksimabihoito ei näyttänyt vaikuttavan fludarabiinilla tai syklofosfamidin farmakokinetiikkaan. Hoito fludarabiinilla ja syklofosfamidilla ei myöskään aiheuttanut selvää vaikutusta rituksimabin farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen metotreksaattihoito ei vaikuttanut rituksimabin farmakokinetiikkaan nivelreumapotilailla.

Potilaat, joilla on humaanin vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai kimeeriproteiineille (HACA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyysoireita, kun neille annetaan diagnostista tai terapeuttista monoklonaalista vasta-ainetta.

283 nivelreumapotilasta sai jatkohoitoa biologisella DMARDilla rituksimabihoitoon jälkeen. Näillä potilailla kliinisesti merkittävien infektioiden määrä on 6,01 tapausta 100 potilasvuotta kohden, kun potilaat saivat pelkkää rituksimabia ja 4,97 tapausta 100 potilasvuotta kohden, kun potilaat saivat jatkohoitoa biologisella DMARDilla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehille ja naisille

Rituksimabin retentioajan tiedetään olevan pitkä potilailla, joilla on vähän B-soluja. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi huolehdittava raskauden tehokkaasta ehkäisystä rituksimabi-hoidon aikana ja 12 kuukautta rituksimabi-hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

IgG-immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

Vastasyntyneiden lasten B-solupitoisuuksia raskaudenaikaisen rituksimabi-altistuksen jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Rituksimabi-valmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävästi, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solun määrän ohimenevää vähenemistä ja lymfosytopeniaa on kuitenkin jonkin verran raportoitu raskauden aikana rituksimabi-valmisteelle altistuneiden naisten vastasyntyneillä vauvoilla. Eläinkokeissa on havaittu samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Siksi rituksimabi-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö rituksimabi äidinmaitoon. Koska äidin IgG:n tiedetään erittyvän äidinmaitoon ja rituksimabin on todettu erittyvän imettävien apinoiden maitoon, naisten ei kuitenkaan pidä imettää rituksimabi-hoidon aikana eikä 12 kuukautta rituksimabi-hoidon päättymisen jälkeen.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia rituksimabi-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, vaikka farmakologinen vaikutus ja tähän mennessä raportoidut haittavaikutukset viittaavat siihen, että rituksimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto (non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoito)

Rituksimabin yleinen turvallisuusprofiili non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin. Näitä potilaita oli hoidettu joko rituksimabimonoterapialla (induktiohoitona tai ylläpitohoitona induktiohoidon jälkeen) tai yhdistelmähoidolla solunsalpaajien kanssa.

Rituksimabilla hoidetuilla potilailla yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvät reaktiot, joita esiintyi suurimmalla osalla potilaista ensimmäisen rituksimabi-infuusion aikana. Infuusioreaktioiden esiintyvyys laskee huomattavasti seuraavien infuusioiden yhteydessä ja on vähäisempi kuin 1 % kahdeksannen rituksimabiannoksen jälkeen.

Infektiotapahtumia (lähinnä bakteri- ja virusinfektioita) esiintyi kliinisissä tutkimuksissa noin 30–55 %:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista ja 30–50 %:lla kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavista potilaista.

Yleisimmin raportoidut tai havaitut vakavat haittavaikutukset olivat:

- Infuusioon liittyvät reaktiot (mukaan lukien sytokiini- ja tuumorilyysioireyhtymät), ks. kohta 4.4.
- Infektiot, ks. kohta 4.4.
- Kardiovaskulaariset tapahtumat, ks. kohta 4.4.

Muihin raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen ja progressiivinen multifokaalinen enfalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet rituksimabimonoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajien kanssa on koottu alla olevaan taulukkoon (Taulukko 1). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on listattu sarakkeessa ”Tuntematon”. Näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida.

**Taulukko 1 Kliinisisä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat rituksimabia monoterapiana/ylläpitohoitona tai yhdistettynä solunsalpaajiin**

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>	Bakteeri-infektio, virusinfektio, +keuhkoputkentulehdus	Verenmyrkytys, +keuhkokuume, +kuumeinen infektio, +herpes zoster, +hengitystie-infektio, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, +akuutti keuhkoputken tulehdus, +sivuontelo-tulehdus, B-hepatiitti <sup>1</sup>		Vakava virusinfektio <sup>2</sup> , pneumocystis jiroveci -infektio	PML	
<b>Veri ja imukudos</b>	Neutropenia, leukopenia, +kuumeinen neutropenia, +trombosytopenia	Anemia, +pansytopenia, +granulosytopenia	Koagulaatiohäiriö, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasossa <sup>3</sup>	Viivästynyt neutropenia
<b>Umpieritys</b>	Infuusioon liittyvät reaktiot <sup>4</sup> , angioödeema	Yliherkkyys		Anafylaksia	Tuumorilyysi-syndrooma <sup>4</sup> , sytokiinioire-yhtymä <sup>4</sup> , seerumitauti	Infuusioon liittyvä akuutti palautuva trombosytopenia <sup>4</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyperglykemia, painonlasku, perifeerinen ödeema, kasvoödeema, kohonnut LDH, hypokalsemia				
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Depressio, hermostuneisuus			
<b>Hermosto</b>		Parestesia, hypoestesia, agnosia, unettomuus, kasvodilataatio, huimaus, heikistuneisuus	Dysgeusia		Perifeerinen neuropatia, kasvohermoalvaus <sup>5</sup>	Kraniaalinen neuropatia, muiden aistien menetys <sup>5</sup>
<b>Silmät</b>		Kyynelnesteen erityshäiriö, konjunktiviitti			Vaikea näönmenetys <sup>5</sup>	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetys <sup>5</sup>
<b>Sydän</b>		+Sydäninfarkti <sup>4</sup> ja <sup>6</sup> , arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	+Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventrikulaarinen takykardia, +ventrikulaarinen takykardia, +angina, +sydänlihaskeskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt <sup>4</sup> ja <sup>6</sup>	Sydämen vajaatoiminta <sup>4</sup> ja <sup>6</sup>	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosytoklastinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi <sup>4</sup> , hengityselinsairaus, rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskeminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>7</sup>	Hengitysvaje <sup>4</sup>	Keuhko-infiltraatit
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentaminen, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, nieluärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatuskanavan perforaatio <sup>7</sup>	
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihottuma, alopesia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, *iho-oireet			Vammaa raskautta aiheuttava ihoreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) <sup>7</sup>	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatie					Munuaisten vajaatoiminta <sup>4</sup>	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointisuus, vilustuminen, kalatiet, *uupumus, *vilunväristykset, *usantelinen toimintahäiriö <sup>4</sup>	Infuusiokohdan kipu			
Tutkimukset	Alentuneet IgG-pitoisuudet					

Esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaismäärään (kaikki vakavuusasteet mukaan luettuina), lukuun ottamatta niitä haittavaikutuksia, jotka on merkitty "+". Niiden esiintymistiheys perustuu vain vakaviin tapauksiin (≥ 3 aste NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen mukaisesti). Tutkimuksissa vain suurin havaittu esiintymistiheys on raportoitu.

<sup>1</sup> Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti.

<sup>2</sup> Katso myös kohta Infektiot edempänä.

<sup>3</sup> Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset edempänä.

<sup>4</sup> Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot edempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.

<sup>5</sup> Keskittymiseen liittyviä neurologisia viittaavia signaaleja ja oireita, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

<sup>6</sup> Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoxista solunsalpaajahoitoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.

<sup>7</sup> Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän rituksimabihaarassa verrattuna kontrollihaaraan: hematotoksisuus, neutropeeninen infektio, virtsatie-tulehdus, aistihäiriöt, kuume.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvän reaktion tunnusmerkkejä ja oireita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa yli 50 %:lla potilaista, ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen infuusion yhteydessä, tavallisesti sen ensimmäisen kahden tunnin kuluessa. Näihin oireisiin kuuluivat pääasiallisesti kuume, vilunväristykset ja jäykkyys. Muita oireita olivat ihon punoitus, angioödeema, bronkospasmi, oksentelu, pahoinvointi, urtikaria/ihottuma, väsymys, päänsärky, nieluärsytys, nuha, kutina, kipu, takykardia, hypertensio, hypotensio, hengenahdistus, ruoansulatushäiriö, astenia ja tuumorilyysisyndrooman piirteitä. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (kuten bronkospasmia ja hypotensiota) esiintyi korkeintaan 12 %:ssa tapauksista. Lisäksi muutamissa tapauksissa raportoitiin sydäninfarktia, eteisvärinää, keuhkoödemaa ja akuuttia palautuvaa trombositopeniaa. Seuraavien raportoitujen haittavaikutuksien yleisyys on vähäinen tai tuntematon: olemassa olevien sydänsairauksien paheneminen (esim. angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta), sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, eteisvärinä), keuhkoödeema, usean elimen toiminnanvajaus, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta ja hengitysvaje. Seuraavilla infuusiokerroilla infuusioon liittyvien oireiden esiintyvyys väheni selvästi ja niitä havaittiin < 1 %:lla potilaista kahdeksanteen rituksimabihoitosykliin mennessä.

#### *Infektiot*

Rituksimabi aiheuttaa B-solujen vähäisyyttä noin 70–80 %:lla potilaista, mutta vain pienellä osalla seerumin immunoglobuliinien määrä laskee.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa raportoitiin rituksimabia saavien haarassa enemmän paikallisia *Candida*-infektioita ja *herpes zoster*-infektioita. Vaikeita infektioita raportoitiin noin 4 %:lla potilaista, joita hoidettiin rituksimabimonoterapialla. Seurantaryhmään verrattuna infektioiden kokonaisesiintyvyyden lisääntymistä (mukaan lukien asteet 3 ja 4) havaittiin rituksimabiylläpitohoitoa (pisimmillään 2 vuotta) saavassa ryhmässä. Kahden vuoden ylläpitojakson aikana ei ilmaantunut kumulatiivista infektioiden aiheuttamaa toksisuutta. Lisäksi muita vakavia virusinfektioita raportoitiin rituksimabihoidon yhteydessä. Kyseessä oli joko uusi infektio tai olemassa olevan infektion uudelleen aktivoituminen tai paheneminen. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Enemmistö potilaista oli saanut rituksimabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai hematopoeettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, vesirokko) ja *herpes simplex*-virus), JC-viruksen (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, PML) ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamat infektiot. Taudin etenemisen ja toistohoidon jälkeen ilmenneitä kuolemaan johtaneita PML-tapauksia on myös raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu potilailla, joista suurin osa sai rituksimabia yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa. Uusiutunutta KLL:aa tai refraktorisia tautia sairastavilla potilailla asteiden 3 ja 4 B-hepatiitti-infektion (reaktivoitunut ja primääri-infektio) esiintymistiheys oli 2 % R-FC-ryhmässä ja 0 % FC-ryhmässä. Rituksimabille altistuneita, joskin sarkoomaa sairastavilla potilailla on havaittu kyseisen taudin etenemistä. Nämä tapaukset ilmenivät hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolella ja suurin osa potilaista oli HIV-positiivisia.

#### *Hematologiset haittavaikutukset*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rituksimabia annettiin monoterapiana 4 viikon ajan, pienellä osalla potilaista esiintyi hematologisia poikkeavuuksia, jotka olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Potilailla raportoitiin vaikeaa asteiden 3 ja 4 neutropeniaa 4,2 %, anemiaa 1,1 % ja trombositopeniaa 1,7 %. Rituksimabin ylläpitoehdossa (pisimmillään 2 vuotta) asteiden 3 ja 4 leukopeniaa ja neutropeniaa raportoitiin useammin rituksimabiryhmässä kuin seurantaryhmässä. Leukopenia: rituksimabiryhmässä 5 % ja seurantaryhmässä 2 %. Neutropenia: rituksimabiryhmässä 10 % ja seurantaryhmässä 4 %. Trombositopenian esiintyvyys oli matala (< 1 %, asteet 3 ja 4), eikä tutkimushaarojen välillä havaittu eroa. Tutkimuksissa, joissa rituksimabia käytettiin yhdessä solunsalpaajien kanssa, seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys hoitojakson aikana oli yleensä korkeampi verrattuna pelkkään solunsalpaajahoittoon: asteiden 3 ja 4 leukopenia (88 % R-CHOP-ryhmässä vs. 79 % CHOP-ryhmässä, 23 % R-FC-ryhmässä vs. 12 % FC-ryhmässä), neutropenia (24 % R-CVP-ryhmässä vs. 14 % CVP-ryhmässä; 97 % R-CHOP-ryhmässä vs. 88 % CHOP-ryhmässä, 30 % R-FC-ryhmässä vs. 19 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa) ja pansytopenia (3 % R-FC-ryhmässä vs. 1 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa). Pelkkää solunsalpaajahoidoa saaviin verrattuna neutropeniaa esiintyi enemmän rituksimabilla ja

solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla, mutta tähän ei kuitenkaan liittynyt infektioiden eikä loistartuntojen määrän lisääntymistä. Tutkimuksissa aikaisemmin hoitamattomassa ja uusiutuneessa/refraktorisessa KLL:ssa on osoitettu, että jopa 25 %:lla R-FC-hoitoa saaneilla potilailla neutropenia oli pitkäkestoinen (neutrofiilien määrä jäi alle  $1 \times 10^9/l$  päivinä 24–42 viimeisestä annoksesta), tai kehittyi myöhemmin rituksimabi-FC-hoidon jälkeen (neutrofiilien määrä alle  $1 \times 10^9/l$  42. päivän jälkeen viimeisestä annoksesta potilailla, joilla ei aikaisemmin ollut pitkittynyt neutropenia tai jotka olivat toipuneet neutropeniasta ennen päivää 42). Anemian esiintyvyydessä ei havaittu eroa. Muutamia viivästyneen neutropenian tapauksia havaittiin yli neljä viikkoa viimeisen rituksimabi-infusion jälkeen. Ensilinjan KLL-tutkimuksessa Binet C - vaiheen tautia sairastavat potilaat kokivat enemmän haittavaikutuksia R-FC-haarassa kuin FC-haarassa (83 % R-FC-haarassa ja 71 % FC-haarassa). Uusiutuneessa/refraktorisessa KLL-tutkimuksessa asteiden 3 ja 4 trombositopeniaa raportoitiin 11 %:lla R-FC-ryhmän potilaista ja 9 %:lla FC-ryhmän potilaista.

Rituksimabilla tehdyissä tutkimuksissa Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla on havaittu hoidon aloituksen jälkeen ohimenevää nousua seerumin IgM-tasoissa, mihin saattaa liittyä veren viskositeetin nousua ja siihen yhteydessä olevia oireita. Ohimenevä IgM-tason nousu palautui tavallisesti ainakin neljän kuukauden sisällä.

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rituksimabia annettiin monoterapiana, kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia raportoitiin 18,8 %:lla potilaista. Useimmin ilmoitetut haitat olivat hypotensio ja hypertensio. Infusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiä (mukaan lukien ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takykardia) ja angina pectorista raportoitiin. Käyttöohjelmassa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli samankaltainen rituksimabilla hoidetuilla potilailla ja seurantaryhmissä. Sydäntapahtumia raportoitiin vakavina haittavaikutuksina (mukaan lukien eteisvärinä, sydäninfarkti, vasemman kammion vajaatoiminta, sydänlihaksen hapenpuute) 3 %:lla rituksimabiryhmän potilaista ja < 1 %:lla seurantaryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa, sydämen rytmihäiriöiden asteiden 3 ja 4, pääasiassa supraventrikulaaristen häiriöiden, kuten takykardian ja eteislepatuksen/eteisvärinän, esiintyvyys oli suurempi R-CHOP-ryhmässä (14 potilaista, 6,9 %) verrattuna CHOP-ryhmään (3 potilaista, 1,5 %). Kaikki edellä mainitut sydämen rytmihäiriöt tapahtuivat joko rituksimabi-infusion yhteydessä tai niihin liittyi altistavia tekijöitä, kuten kuume, infektio, akuutti sydäninfarkti tai jo olemassa oleva hengityselimiin liittyvä tai kardiovaskulaarinen sairaus. R-CHOP- ja CHOP-ryhmien välillä ei havaittu eroa muiden sydämeen kohdistuvien asteiden 3 ja 4 haittatapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan, sydänlihassairauden tai sepelvaltimotaudin oireiden suhteen. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa).

#### *Hengityselimet*

Interstitiaalisia leuokotautitapauksia (joskus kuolemaan johtavia) on raportoitu.

#### *Neurologiset häiriöt*

Hoitojakson aikana (hoidon induktiovaihe, joka oli enintään kahdeksan hoitosyklin R-CHOP-hoito) R-CHOP-ryhmästä neljä potilaista (2 %), joilla kaikilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, sai tromboembolisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboembolisten haittatapahtumien esiintyvyydessä ei havaittu eroa hoitoryhmien välillä. Sitä vastoin kolme potilaista (1,5 %) CHOP-ryhmästä koki aivoverisuonitapahtumia, jotka kaikki sattuivat seurantajakson aikana. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 hermostojärjestelmän häiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (3 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa).

Tapauksia posteriorisesta palautuvasta enkefalopatiaoireyhtymästä (PRES)/palautuvasta posteriorisesta leukoenkefaliittioireyhtymästä (RPLS) on raportoitu. Tunnusmerkkeihin ja oireisiin kuuluvat muun muassa näköhäiriöt, pääsärky, kouristuskohtaukset ja muutokset mielialassa, ja johon voi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi pitää varmentaa aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä kuten muu perussairaus,



hypertensio, immunosuppressiivinen lääkitys ja/tai solusalpaajahoito.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Ruoansulatuskanavan perforaatioita on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet rituksimabia non-Hodgkin-lymfooman hoitoon, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Suurimmassa osassa tapauksista rituksimabia annettiin yhdessä solusalpaajahoidon kanssa.

#### *IgG-pitoisuus*

Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä ylläpitohoidossa uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, seerumin IgG-pitoisuuksien mediaanit olivat induktiohoidon jälkeen alle viitealueen alarajan (eli < 7 g/l) sekä seuranta- että rituksimabiryhmissä. Tämän jälkeen seurantaryhmässä IgG-pitoisuuden mediaani suureni viitealueen alarajan yläpuolelle, mutta pysyi muuttumattomana rituksimabiryhmässä. Kahden vuoden hoitajaksoa aikana potilaita, joiden IgG-pitoisuudet olivat alle viitealueen alarajan, oli noin 60 % rituksimabiryhmässä, kun taas näiden potilaiden osuus pieneni seurantaryhmässä (36 % kahden vuoden kuluttua).

Spontaaniraportoinnissa ja kirjallisuudessa on havaittu pieni määrä hypogammaglobulinemiatapauksia rituksimabilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatriisille potilaille eivät ole tiedossa.

#### *Iho- ja ihonalainen kudokset*

Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

#### *Eritysisryhmien potilaat – rituksimabimonoterapia*

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):

Haittavaikutusten kaikkien asteiden, myös asteiden 3 ja 4, esiintyvyys oli samanlainen iäkkäillä potilailla ja nuoremmilla (< 65-vuotiaita) potilailla.

Sairaus, johon liittyy suuri tautimassa

Asteiden 3 ja 4 haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeampi potilailla, joilla oli suuri tautimassa, kuin potilailla ilman suurta tautimassaa (25,0 % vs. 15,4 %). Haittavaikutusten kaikkien asteiden esiintyvyys oli samanlainen näissä kahdessa ryhmässä.

Uusintahoido

Uudelleen hoidetuilla potilailla, jotka saivat toistuvia rituksimabihoitajaksoja, raportoitiin saman verran haittavaikutuksia kuin ensimmäisen hoitajakson saaneilla potilailla (kaikki asteet sekä asteiden 3 ja 4 haittavaikutukset).

#### *Eritysisryhmien potilaat – rituksimabi-yhdistelmähoito*

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):

Aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa tai uusiutuneessa tai refraktorisessa taudissa hematologisten ja lymfaattisen järjestelmän asteiden 3 ja 4 haittavaikutuksia esiintyi enemmän iäkkäillä potilailla kuin alle 65-vuotiailla.

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto (nivelreuma)

Rituksimabin turvallisuusprofiili nivelreuman hoidossa perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin.

Yhteenveto rituksimabin turvallisuusprofiilista vaikeaa nivelreumaa sairastavilla potilailla on esitetty seuraavissa kappaleissa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 3100 potilasta sai vähintään yhden hoitajakson, ja seuranta-ajan pituus vaihteli 6 kuukaudesta yli 5 vuoteen. Noin 2400 potilasta sai kaksi tai useampia hoitajaksoja ja yli 1000 potilasta sai viisi tai useampia hoitajaksoja. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyt turvallisuustiedot vastasivat odotettua, rituksimabin kliinisissä tutkimuksissa havaittua

haittavaikutusprofiilia (ks. kohta 4.4).

Potilaat saivat 2 x 1000 mg rituksimabia kahden viikon välein metotreksaattihoidon (10–25 mg viikossa) lisäksi. Rituksimabi-infuusiot annettiin 100 mg:n laskimonsisäisen metyyliiprednisoloni-infuusion jälkeen. Lisäksi potilaille annettiin prednisonia suun kautta 15 vuorokauden ajan.

### Haittavaikutustaulukko

Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, joiden katsottiin johtuneen rituksimabista. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa oli 23 % ensimmäisen infuusion yhteydessä ja väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä. Vakavat infuusioon liittyvät reaktiot olivat melko harvinaisia (0,5 %:lla potilaista) ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen hoitojakson yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa rituksimabin käytöstä reumatoidiartriitin hoidossa ilmenneiden haittavaikutusten lisäksi, markkinoille tulon jälkeen on raportoitu progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta (PML) (ks. kohta 4.4) ja seerumitaudin kaltaisista reaktioista.

**Taulukko 2 Yhteenvedo haittavaikutuksista nivelreumapotilailla, jotka saivat rituksimabia kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen**

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvainen	Harvainen	Hyvin harvainen
<b>Infektiot</b>	Ylempien hengitysteiden tulehdus, virtsatietulehdukset	Keuhkoputkentulehdus, sivuontelotulehdus, maha-suolitulehdus, jalkasila			PML, B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista
<b>Veri ja imukudos</b>		Neutropenia <sup>1</sup>		Viivästynyt neutropenia <sup>2</sup>	Seerumitaudin kaltaiset reaktiot
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<sup>3</sup> Infuusioon liittyvät reaktiot (hypertensio, pahoinvointi, ihottuma, kuumetauti, kutina, urtikaria)		<sup>3*</sup> Infuusioon liittyvät reaktiot (yleistynyt ödeema,		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	kuume, kuumetauti, hypertensio, luha, vilunväristykset, angina pectoris, takykardia, hengenahdistus, suun ja nielun kipu, perifeerinen ödeema, eryteema)		bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, kurkunpään turvotus, angioödeema, yleistynyt kutina, anafylaksi, anafylaksin kaltainen reaktio)		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyperkolesterolemia			
<b>Psykkiset häiriöt</b>		Masennus, ahdistuneisuus			
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Parestesia, migreeni, huimaus, iskias			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Sydän				Rasitusrinta-kipu, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti	Eteislepatus
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia, ripuli, gastroesofageaalinen refluksi, suun haavauma, ylävatsakipu			
Iho ja ihonalainen kudος		Alopesia			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>5</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky/lihaskipu, nivelrikko, bursiitti			
Tutkimukset	IgM-tasojen lasku <sup>4</sup>	IgG-tasojen lasku <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin, jotka on kerätty kliinisten tutkimusten rutiinomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

<sup>2</sup> Esiintymistiheys perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuihin tietoihin.

<sup>3</sup> Reaktiot, jotka esiintyivät infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä infuusion antamisesta. Katso myös infuusioon liittyvät reaktiot alempana. Infuusioon liittyvät reaktiot voivat johtua yliherkkyydestä ja/tai lääkkeen vaikutusmekanismista.

<sup>4</sup> Mukaan luettu havainnot, jotka on kerätty rutiinomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

<sup>5</sup> Mukaan luettu fataalit tapaukset

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Toistuvat hoitajakset*

Toistuvien hoitajaksojen haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin ensimmäisessä altistuksessa. Ensimmäisen rituksimabialtistuksen jälkeen kaikkien haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeimmillaan ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja väheni sen jälkeen. Nämä haitat olivat lähinnä infuusioon liittyviä reaktioita (ilmenevät yleisesti ensimmäisen hoitajakson yhteydessä), nivelreuman pahenemista ja infektioita, jotka kaikki olivat yleisempiä hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana.

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Yleisin haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa ilmeni rituksimabi-infuusion yhteydessä oli infuusioon liittyvät reaktiot. Rituksimabihoitoa saaneista 3189 potilaasta 36 % (1135) koki vähintään yhden infuusioon liittyvän reaktion ja 23 % (733/3189) koki infuusioon liittyvän reaktion ensimmäisen rituksimabialtistuksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Myöhempien infusioiden yhteydessä infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus vähenee. Kliinisissä tutkimuksissa alle 1 % (17/3189) potilaista sai vakavan infuusioon liittyvän reaktion. CTC-luokituksen mukaisia asteen 4 infuusioon liittyviä reaktioita eikä kuolemaan johtaneita tapauksia ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. CTC-luokituksen mukaiset asteen 3 tapahtumat ja hoidon keskeyttämiseen johtaneet infuusioon liittyvät reaktiot vähenivät joka hoitajaksoilla, ja olivat harvinaisia kolmannelta hoitajaksosta eteenpäin. Esilääkityksenä annettu laskimonsisäinen glukokortikoidi vähensi merkittävästi infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Vaikeita kuolemaan johtaneita infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Tutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli arvioida nopeamman rituksimabi-infuusion turvallisuutta nivelreumapotilailla, rituksimabia voitiin antaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaville potilaille laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona, jos heillä ei esiintynyt vakavaa infuusioreaktiota ensimmäisen tutkitun infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Potilaat,

jotka olivat saaneet aikaisemmin vakavan infuusioreaktion jonkin nivelreuman hoidossa käytetyn biologisen lääkehoidon yhteydessä, suljettiin pois tutkimuksesta. Infuusioreaktioiden ilmaantuvuus, luonne ja vaikeusaste olivat yhdenmukaiset aikaisempien havaintojen kanssa. Vakavia infuusioreaktioita ei havaittu.

#### *Infektiot*

Infektioiden kokonaisesiintyvyyttä oli rituksimabihoitoa saaneilla potilailla noin 94 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Infektiot olivat lähinnä lieviä tai kohtalaisia ja ilmenivät useimmiten ylempien hengitysteiden infektioidena ja virtsatieinfektioidena. Vakavia tai laskimonsisäisiä antibiootteja vaativia infektoita oli noin 4 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Vakavien infektioiden määrä ei noussut merkittävästi rituksimabin toistohoitojen jälkeen. Alempien hengitysteiden tulehduksia (myös keuhkokuume) on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa rituksimabihaaroissa saman verran kuin vertailuhaaroissa.

Kuolemaan johtavia progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia on raportoitu potilailla, joiden autoimmuunisairautta on hoidettu rituksimabilla. Näihin sairauksiin kuuluvat nivelreuma ja mm. systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti (hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolinen käyttö).

B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat rituksimabia yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa (ks. non-Hodgkin-lymfooma). B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on hyvin harvoin raportoitu rituksimabihoitoa saaneilla nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.4).

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Vakavia sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia raportoitiin 1,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti rituksimabihoitoa saavilla potilailla. Vertailuryhmässä plasebolla hoidetuilla potilailla raportoituja tapauksia oli saman verran (1,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti). Sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (kaikki asteet, myös vakavat) saaneiden potilaiden osuus ei lisääntynyt toistohoitojen yhteydessä.

#### *Neurologiset tapahtumat*

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS) on raportoitu. Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituja tapauksia liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoido.

#### *Neutropenia*

Rituksimabihoitoon yhteydessä on havaittu neutropeniatapahtumia. Suurin osa näistä tapahtumista oli ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Neutropenia voi ilmetä useita kuukausia rituksimabinannon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kliinisten tutkimusten plasebokontrolloidussa vaiheessa vaikea neutropenia kehittyi 0,94 %:lle (25/382) rituksimabilla hoidetuille potilaille ja 0,27 %:lle (2/731) plasebolla hoidetuille potilaille.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu harvoin neutropeenisiä tapahtumia, mukaan lukien viivästynyt ja pitkään jatkuva neutropenia. Joissakin tapauksissa tapahtumiin liittyi kuolemaan johtaneita infektoita.

#### *Iho- ja ihonalainen kudus*

Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

#### *Poikkeavat laboratorioarvot*

Hypogammaglobulinemiaa (IgG tai IgM alle normaaliarvon alarajan) on havaittu rituksimabilla

hoidetuilla nivelreumapotilailla. Infektioiden kokonaisesiintyvyys tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei lisääntynyt alentuneiden IgG- tai IgM-arvojen kehittymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Spontaaniraportoinnissa ja kirjallisuudessa on havaittu pieni määrä hypogammaglobulinemiatapauksia rituksimabilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatriisille potilaille eivät ole tiedossa.

#### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo (granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti)

Granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa 99 potilasta sai rituksimabihoitoa (375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa 4 viikon ajan) ja glukokortikoideja (ks. kohta 5.1).

#### Haittavaikutustaulukko

Kaikkien taulukossa 3 lueteltujen haittavaikutusten ilmaantuvuus rituksimabiryhmässä oli  $\geq 5\%$ .

**Taulukko 3. Kliinisessä avaintutkimuksessa 6 kuukauden hoidon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 5\%$ :lla rituksimabihoitoa saaneista potilaista ja useammin kuin syklofosfamidihoiton yhteydessä**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Rituksimabi (n = 99)</b>
<b>Haittatapahtuma</b>	
<b>Infektiot</b>	
Virtsatietulehdus	7 %
Keuhkoputkentulehdus	5 %
Herpes zoster -infektio	5 %
Nasofaryngiitti	5 %
<b>Veri ja imukudos</b>	
Trombosytopenia	7 %
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Sytokiinioireyhtymä	5 %
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyperkalemia	5 %
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Unettomuus	14 %
<b>Hermosto</b>	
Huimaus	10 %
Vapina	10 %
<b>Verisuonisto</b>	
Hypertensio	12 %
Punaiselu	5 %
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yskä	12 %
Hengenahdistus	11 %
Nenäverenvuoto	11 %
Nenän tukkoisuus	6 %
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ripuli	18 %
Dyspepsia	6 %
Ummetus	5 %
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Akne	7 %
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Lihasspasmit	18 %

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Rituksimabi</b>
<b>Haittatapahtuma</b>	<b>(n = 99)</b>
Nivelsärky	15 %
Selkäkipu	10 %
Lihashuikkous	5 %
Tuki- ja liikuntaelämistön kipu	5 %
Raajakipu	5 %
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Perifeerinen ödeema	16 %
<b>Tutkimukset</b>	
Alentunut hemoglobiinipitoisuus	6 %

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määriteltiin granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa mikä tahansa haittatapahtuma, joka esiintyi 24 tunnin kuluessa infuusiosta ja joka tutkijalääkärin arvion mukaan liittyi infuusion potilasjoukossa, jossa selvitettiin valmisteen turvallisuutta. Rituksimabihoitoa sai yhdeksän ylempinäyhdeksän potilasta, ja 12 %:lla esiintyi vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio. Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot olivat CTC-luokituksen mukaan asteen 1 tai 2 tapahtumia. Yleisimmät infuusioon liittyvät reaktiot olivat sytokiinioreyhtymä, punastelu, kurkun ärsytys ja vapina. Rituksimabi annettiin yhdistelmänä laskimoon annettujen glukokortikoidien kanssa, mikä saattaa vähentää tällaisten tapahtumien ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta.

#### *Infektiot*

Infektioiden kokonaisesiintyvyys rituksimabihoitoa saaneilla 99 potilaalla oli noin 237 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 197–285) 6 kuukauden ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana. Infektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita ja ne olivat useimmiten ylempien hengitysteiden infektioita, *herpes zoster*-infektioita ja virtsatieinfektioita.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli noin 25 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmin raportoitu vakava infektio rituksimabiryhmässä oli keuhkokuume, jonka esiintyvyys oli 4 %.

#### *Maligniteetit*

Maligniteettien ilmaantuvuus rituksimabihoitoa saaneilla potilailla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli 2,00 tapausta 100 potilasvuotta kohti tutkimuksen viimeisenä päivänä (kun viimeisen potilaan seurantajakso päättyi). Syöpien ilmaantuvuus vaihtui vakavien haittavaikutusten perusteella olevan samankaltainen kuin aiemmin on raportoitu ANC-vasta-aineisiin liittyvää vaskuliittia sairastavilla potilailla.

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Sydäntapahtumia esiintyi noin 273 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 149–470) 6 kuukauden ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana. Vakavien sydäntapahtumien esiintyvyys oli 2,1 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 3–15). Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat takykardia (4 %) ja eteisvärinä (3 %) (ks. kohta 4.4).

#### *Neurologiset tapahtumat*

Autoimmuunisairauksien yhteydessä on raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoencefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituihin tapauksiin liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoito.

#### *B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen*

Granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla rituksimabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen pieni määrä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumistapauksia, joista osa johti potilaan kuolemaan.

#### *Hypogammaglobulinemia*

Rituksimabihoitoa saaneilla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus normaalin viitealueen alapuolella). Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa rituksimabihoitoa saaneista potilaista, joiden immunoglobuliinipitoisuus oli lähtötilanteessa normaali, 27 %:lla oli pieni IgA-pitoisuus, 58 %:lla oli pieni IgG-pitoisuus ja 51 %:lla oli pieni IgM-pitoisuus hoitokuukautena 6. Syklofosfamidiryhmässä vastaavat osuudet olivat 25 % (pieni IgA-pitoisuus), 50 % (pieni IgG-pitoisuus) ja 46 % (pieni IgM-pitoisuus). Potilailla, joiden IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus oli pieni, infektioiden yleensä tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei ollut suurentunut.

#### *Neutropenia*

Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa rituksimabihoitoa saaneista granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavista potilaista 24 %:lle rituksimabiryhmän potilaista (yksi hoitokausi) ja 23 %:lle syklofosfamidiryhmän potilaista kehittyi CTC-luokituksen mukainen asteen 3 tai vaikeampiasteinen neutropenia. Neutropeniaan ei havaittu rituksimabihoitoa saaneilla potilailla liittyneen vakavien infektioiden lisääntymistä. Useiden rituksimabi-hoitokausien vaikutusta neutropenian kehittymiseen granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

#### *Iho- ja ihonalainen kudus*

Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen kautta ilmoitetaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tehdyistä kliinisissä tutkimuksissa ihmisille on rajoitetusti tietoa saatavilla suuremmista kuin hyväksytyistä laskimoon annettavista rituksimabin annoksista. Suurin ihmisellä tutkittu laskimoon annettu rituksimabiannos on tähän mennessä ollut 5 000 mg (2 250 mg/m<sup>2</sup>), jota tutkittiin annosskalariutkimuksessa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja ei ilmennyt.

Jos potilas saa yliannoksen, infuusion anto on välittömästi keskeytettävä ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu viisi rituksimabin yliannostustapausta. Kolmessa tapauksessa ei raportoitu haittatapahtumia. Kaksi haittatapahtumaa raportoitiin, toinen oli influenssan tapaisia oireita rituksimabiannoksella 1,8 g ja toinen oli fataali hengityslama rituksimabiannoksella 2 g.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC02.

Rituzena on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Rituksimabi sitoutuu spesifisesti transmembraaniseen CD20-antigeeniin, joka on non-glykosyloitu fosfoproteiini. Tätä antigeeniä esiintyy pre-B-soluissa ja kypsissä B-lymfosyyteissä. Yli 95 % B-solu non-Hodgkinin lymfoomista ilmaisee tätä antigeeniä.

CD20:tä esiintyy normaaleissa ja maligneissa B-soluissa, mutta ei hematopoieettisissa kantasoluissa, pro-B-soluissa, normaaleissa plasm soluissa eikä muussa terveessä kudoksessa. CD20-antigeeni ei internalisoidu vasta-aineen sitoutuessa eikä sitä irtoa solun pinnalta. CD20-antigeeni ei kierrä vapaana plasmassa, joten kilpailua vasta-ainesitoutumisesta ei esiinny.

Rituksimabin Fab-alayksikkö sitoutuu B-lymfosyytin CD20-antigeeniin ja Fc-alayksikkö voi aktivoida immuunijärjestelmän välittämänä B-solun tuhoutumisen. Mahdollisia efektorin välittäjiä solun tuhoutumisen mekanismeja ovat C1<sub>q</sub>-sitoutumisen laukaisema, komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), jota välittävät granulosityttien, makrofagiin ja NK-solujen pinnassa olevat Fc $\gamma$ -reseptorit. Rituksimabin sitoutumisen B-lymfosyytin CD20-antigeeniin on myös osoitettu aiheuttavan ohjelmoitua solujen kuolemaa (apoptoosia).

Perifeeristen B-solujen määrät laskivat alle normaaliarvojen ensimmäisen rituksimabiannoksen jälkeen. Pahanlaatuisten hematologisten tautien vuoksi hoidetuilla potilailla B-solujen palautuminen alkoi 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä ja yleensä arvot palasivat normaaleiksi 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaikka joillakin potilailla palautuminen voi kestää kauemmin (palautumisajan mediaani jopa 23 kuukautta hoidon aloituksesta). Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla, perifeeristen B-solujen määrä laski tasolle < 10 solua/ $\mu$ l kahden kerran viikossa annetun rituksimabi-infuusion jälkeen (375 mg/m<sup>2</sup>), ja useimmilla potilailla määrä pysyi tällä tasolla hoidosta seuraavat 6 kuukautta. Suurimalla osalla potilaista (81 %) havaittiin viitteitä B-solujen palautumisesta ja kun hoidon päättymisestä oli kulunut 12 kuukautta heiltä mitattiin arvoja, jotka olivat > 10 solua/ $\mu$ l. 18 kuukautta hoidon päättymisestä osuus oli kasvanut 87 %:iin.

#### Kliininen kokemus non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

##### Folikulaarinen lymfooma

###### *Monoterapia*

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta

Avaintuloksissa rituksimabia annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan 166 potilaalle, joilla oli uusiutunut tai solunsalpaajaresistentti, matala-asteinen tai folikulaarinen B-solu-NHL. Kokonaishoitovaste oli 48 % intent-to-treat (ITT) -ryhmässä (95 %:n luottamusväli 41–56 %), 6 %:lla potilaista saavutettiin täydellinen hoitovaste ja 42 %:lla osittainen hoitovaste. Hoitoon reagoivilla potilailla arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP) oli 13 kuukautta. Alaryhmäanalyysissä havaittiin, että kokonaishoitovasteluku oli suurempi potilailla, joilla oli IWF-luokituksen mukainen histologinen alatyypin B, C tai D verrattuna alatyypin A (58 % vs. 12 %). Kokonaishoitovasteluku oli myös suurempi potilailla, joiden leesio suurin halkaisija oli alle 5 cm verrattuna potilaisiin, joilla halkaisija oli suurempi kuin 7 cm (53 % vs. 38 %) tai jos potilailla oli kemoterapiaan reagoiva relapsi verrattuna solunsalpaajaresistenttiin (= hoitovasteen kesto alle kolme kuukautta) relapsiin (50 % vs. 22 %). Kokonaishoitovaste potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu autologisella luuydinsiirrolla (ABMT), oli 78 %, kun taas potilailla, jotka eivät olleet saaneet luuydinsiirtoa, hoitovaste oli 43 %. Seuraavilla tekijöillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta (Fisherin testillä analysoituna) hoitovasteeseen rituksimabile: ikä, sukupuoli, lymfooman



pahanlaatuisuusaste, alkudiagnoosi, suuri tautimassa / ei suurta tautimassaa, normaali tai korkea LDH tai ekstranodaalinen tauti. Hoitovastelukujen ja luuytimeen levinneen taudin välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio: hoitovasteen sai 40 % potilaista, joilla oli luuytimeen levinnyt tauti. Potilaista, joilla ei ollut luuytimeen levinnyttä tautia, hoitovasteen sai 59 % ( $p = 0,0186$ ). Tätä tulosta ei tukenut asteittainen logistinen regressioanalyysi, jossa seuraavat tekijät havaittiin hoitovastetta ennustaviksi: histologinen tyyppi, lähtötilanteen bcl-2-positiivisuus, resistenssi viimeiselle edeltävälle solunsalpaajahoidolle ja suuri tautimassa.

Hoito kerran viikossa, yhteensä kahdeksan annosta  
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 37:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä kahdeksan annosta. Kokonaishoitovaste oli 57 % (95 %:n luottamusväli 41–73 %, täydellinen hoitovaste 14 %, osittainen hoitovaste 43 %) ja arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 19,4 kuukautta (vaihteluväli 5,3–38,9 kk).

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta, suuri tautimassa  
Kolmessa tutkimuksessa 39 potilaalle annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Potilaat sairastivat uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, suuren tautimassan (yksittäisen leesio halkaisija  $\geq 10$  cm) matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa. Tässä yhdistetyssä aineistossa kokonaishoitovaste oli 36 % (95 %:n luottamusväli 21–51 %, täydellinen hoitovaste 3 %, osittainen hoitovaste 33 %) ja mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 9,6 kuukautta (vaihteluväli 4,1–26,8 kk).

Uusintahoito, annostus kerran viikossa, yhteensä neljä annosta  
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 58:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka olivat saaneet objektiivisen kliinisen hoitovasteen ensimmäiselle rituksimabihoitajaksoille, annettiin uudelleen 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Kolme potilasta oli saanut jo kaksi rituksimabihoitajaksoa ennen tutkimukseen mukaantuloa, joten he saivat kolmannen hoitajakson tutkimuksen aikana. Kahta potilasta hoidettiin kaksi kertaa uudelleen tutkimuksen aikana. Tutkimuksen 60 uusintahoidon kokonaishoitovaste oli 38 % (95 %:n luottamusväli 26–51 %, täydellinen hoitovaste 10 %, osittainen hoitovaste 28 %) ja arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 17,8 kuukautta (vaihteluväli 5,4–26,6 kk). Tämä tulos kestää hyvin vertailun ensimmäiseen rituksimabihoitajaksoon, jolloin aika taudin etenemiseen oli 12,4 kuukautta.

#### *Yhdistelmähoito solunsalpaajien kanssa*

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 322 aikaisemmin hoitamaton, follikulaarista lymfoomaa sairastava potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisen ryhmän potilaille annettiin CVP-solunsalpaajahoidoa (syklofosfamidi 750 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiini 1,4 mg/m<sup>2</sup> aina 2 mg:n annokseen saakka päivinä 1 ja prednisolonia 40 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan syklin ajan ja toisen ryhmän potilaille rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> yhdistettynä CVP-hoitoon (R-CVP). Rituksimabi annettiin jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Hoitoa sai kaikkiaan 321 potilasta, joille tuloa voitiin arvioida (162 R-CVP-ryhmässä ja 159 CVP-ryhmässä). Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 53 kuukautta. Tutkimuksen primaarisella päätepisteellä (aika hoidon tehon menetykseen menettynä R-CVP-hoidolla saavutettiin merkittävä hyöty verrattuna CVP-hoitoon (27 kuukautta vs. 6,6 kuukautta,  $p < 0,0001$ , log-rank-testi). Kasvaimelle hoitovasteen (CR, CRu, PR) saaneiden potilaiden osuus oli merkittävästi suurempi ( $p < 0,0001$ , Chi-Square-testi) R-CVP-ryhmässä (80,9 %) verrattuna CVP-ryhmään (57,2 %). Verrattuna CVP-hoitoon R-CVP-hoito pidensi merkittävästi aikaa taudin etenemiseen (33,6 kuukautta) tai kuolemaan (14,7 kuukautta),  $p < 0,0001$ , log-rank-testi. Hoitovasteen keston mediaania oli R-CVP-ryhmässä 37,7 kuukautta ja CVP-ryhmässä 13,5 kuukautta ( $p < 0,0001$ , log-rank-testi).

Hoitoryhmien välinen ero kokonaiselinajassa osoitti merkitsevän kliinisen eron ( $p = 0,029$ , keskuksen mukaan stratifioitu log-rank-testi): 53 kuukauden kohdalla eloonjäämisprosentti oli R-CVP-ryhmän potilailla 80,9 % ja CVP-ryhmän potilailla 71,1 %.

Tulokset kolmesta muusta satunnaistetusta tutkimuksesta, joissa rituksimabia käytettiin yhdistelmähoitossa muiden solunsalpaajien kanssa (CHOP, MCP, CHVP/interferoni- $\alpha$ ), ovat myös osoittaneet vasteiden, aikaan sidonnaisten parametrien ja kokonaiselinajan merkittävää paranemista. Keskeiset tulokset kaikista neljästä tutkimuksesta on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4 Yhteenveto neljän faasin III satunnaistetun tutkimuksen keskeisistä tuloksista. Tutkimuksissa selvitettiin rituksimabista saatavaa hyötyä erilaisten solunsalpaajahoitojen kanssa follikulaarisessa lymfoomassa.**

Tutkimus	Hoito, potilaiden määrä	Seuranta-ajan mediaani (kk)	Kokonaishoitovaste (%)	Täydellinen hoitovaste (%)	Mediaani TTF/PFS/EFS (kk)	Kokonaiseloonjääminen (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Mediaani TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 kk kohdalla 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Mediaani TTF: 2,6 v Ei saavutettu p < 0,001	18 kk kohdalla 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Mediaani PFS: 28,8 Ei saavutettu p < 0,0001	48 kk kohdalla 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP- IFN: 183 R-CHVP- IFN: 175	42	85 94	49 76	Mediaani EFS: 36 Ei saavutettu p < 0,0001	42 kk kohdalla 84 91 p = 0,029

EFS – Tapahtumavapaa elinaika

TTP – Aika taudin etenemiseen tai kuolemaan

PFS – Taudin etenemisestä vapaa elinaika

TTF – Aika hoidon tehon menetykseen

Kokonaiseloonjääminen – eloonjääminen analysointihetkellä

#### Diffuusi suurisoluihin non-Hodgkin-B-solulymfooma

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 399:lle aikaisemmin hoitamattomalle, iäkkäälle potilaalle (ikä 60–80 vuotta), jolla on diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, annettiin standardi-CHOP-hoitoa (syklofosfamidi 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisiini 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristiini 1,4 mg/m<sup>2</sup> aina 2 mg:n annokseen saakka päivinä 1 ja prednisoloni 40 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan hoitosyklin ajan tai rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> ja CHOP-hoitoa (R-CHOP). Rituzenavalmistetta annettiin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Tehoa koskevassa loppuanalyysissä olivat mukana kaikki satunnaistetusti eri ryhmiin jaetut potilaat (197 CHOP- ja 202 R-CHOP-ryhmässä). Seuranta-ajan keston mediaani oli noin 31 kuukautta. Potilaat oli jaettu eri hoitoa saaviin ryhmiin tasapuolisesti ottaen huomioon lähtötilanteen sairauden ominaisuudet ja aste. Loppuanalyysi vahvisti, että R-CHOP-hoito pidensi kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi tapahtumista vapaata aikaa (primaarinen tehoa osoittava parametri; tapahtumia olivat kuolema, taudin uusiutuminen, lymfooman eteneminen tai uuden lymfoomahoidon aloittaminen) (p = 0,0001). Tapahtumista vapaan ajan Kaplan-Meier-estimaatti (mediaani) oli 35 kuukautta R-CHOP-ryhmässä ja 13 kuukautta CHOP-haarassa vastaten riskin vähenemistä 41 %:lla. Kokonaiseloonjäämisaajan 24 kuukauden estimaatti oli 68,2 % R-CHOP-ryhmässä ja 57,4 % CHOP-haarassa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 60 kuukautta, suoritettiin seuraava kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi, joka vahvisti R-CHOP-hoidon paremmuuden verrattuna CHOP-hoitoon (p = 0,0071): riski väheni 32 %.

Sekundaariset parametrit (hoitovaste, taudin etenemisestä vapaa aika, taudista vapaa aika, hoitovasteen kesto) vahvistivat R-CHOP-hoidon vaikutuksen verrattuna CHOP-hoitoon. Täydellinen hoitovaste kahdeksan syklin jälkeen oli 76,2 % R-CHOP-haarassa ja 62,4 % CHOP-haarassa (p = 0,0028).

Taudin etenemisen riski väheni 46 % ja taudin uusiutumisen riski 51 %. Kaikissa potilaiden alaryhmissä (sukupuoli, ikä, iän huomioon otettava IPI eli International NHL Prognostic Index, Ann Arborin luokitus, ECOG,  $\beta_2$ -mikroglobuliini, LDH, albumiini, B-oireet, suuri tautimassa, ekstranodaalinen tauti, luuytimeen levinnyt tauti) tapahtumista vapaan ajan ja kokonaiseloonjäämisajan riskisuhteet (R-CHOP verrattuna CHOP:iin) olivat vastaavasti alle 0,83 ja 0,95. R-CHOP-hoito hyödytti sekä korkean että matalan riskin potilaita käytettäessä iän huomioon otettavaa IPI-systeemiä.

#### *Kliiniset laboratoriolöydökset*

Humaani anti-hiiri (HAMA) -vastetta ei löytynyt 67 potilaalta, joilta HAMA tutkittiin. Humaani anti-kimeerinen vasta-aine (HACA) -vaste oli positiivinen neljällä potilaalla (1,1 %) 356 tutkitusta.

#### Krooninen lymfaattinen leukemia

Kahdessa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 817 aikaisemmin hoitamattomia KLL-potilasta ja 552 uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko FC-solunsalpaajahoidon (fludarabiinia 25 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidia 250 mg/m<sup>2</sup>, päivinä 1–3) joka neljäs viikko kuuden syklin ajan tai rituksimabia yhdistettynä FC-solunsalpaajahoidon (R-FC). Rituksimabia annettiin annostuksella 375 mg/m<sup>2</sup> ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä ennen solunsalpaajahoidon ja annostuksella 500 mg/m<sup>2</sup> seuraavien hoitosykliden ensimmäisenä päivänä. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heitä oli aikaisemmin hoidettu monoklonaalilla vasta-aineella tai jos heidän sairautensa ei ollut regressoinut (määritellään osittaisen vasteen puuttumisena vähintään 6 kk:n ajan) fludarabiinille tai jollekin muulle nukleosidianalogille. Tehon selvittämiseksi analysoitiin ensilinjan tutkimuksesta yhteensä 810 potilasta (403 R-FC, 407 FC) tiedot (taulukot 5a ja 5b) ja uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksesta 552 potilasta (276 R-FC, 276 FC) tiedot (taulukko 6).

Ensilinjan tutkimuksessa, jossa mediaanisuranta-aika oli 48,1 kuukautta, mediaani PFS oli 55 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 33 kuukautta FC-ryhmässä ( $p < 0,0001$ , log-rank-testi). Tulokset kokonaiselinajan analyysistä osoittivat R-FC-hoidon merkitsevää etua verrattuna pelkkään FC-hoitoon ( $p = 0,0319$ , log-rank-testi) (taulukko 5a). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin tasaisesti useimmissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan (Binet luokat A-C) (taulukko 5b).

**Taulukko 5a Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito**  
Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: rituksimabi + FC vs. pelkkä FC -  
seuranta-aika mediaani 20,7 kuukautta

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,0319	27 %
Tapahtumavapaa elinaika	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-vaste	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Vasteen kesto*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Aika ennen uuden hoidon aloittamista	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla. NR (not reached): ei saavutettu; n.a. ei käytettävissä

\* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR).

\*\* Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

**Taulukko 5b Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito**  
**Riskisuhde taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (PFS) Binet-vaiheessa (ITT) -**  
**seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta**

Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	Potilasmäärä		Riskisuhde (hazard ratio, (95 % luottamusväli)	P-arvo (ei säädetty Wald testi)
	FC	R-FC		
Binet-vaihe A	22	18	0,39 (0,15 ; 0,98)	0,0442
Binet-vaihe B	259	263	0,52 (0,41 ; 0,66)	< 0,0001
Binet-vaihe C	126	126	0,68 (0,49 ; 0,95)	0,0224

Uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa taudin etenemisestä vapaan elinajan (ensilinjan päätapahtuma) mediaani oli 30,6 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 20,6 kuukautta FC-ryhmässä (p = 0,0002, log-rank-testi). Etenemismapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin lähes kaikissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan. R-FC-haaraan raportoitii vähäistä, mutta ei merkittävää parannusta kokonaiselinajassa FC-haaraan verrattuna.

**Taulukko 6 Uusiutuneen/refraktorisen kroonisen lymfaattisen leukemian hoito - yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: rituksimabi + FC vs. pelkkä FC (seuranta-ajan mediaani 25,3 kuukautta)**

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti, mediaaniaika tapahtumien (kk)			Riskin väheneminen
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Kokonaiselonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,2874	17 %
Tapahtumavapaa elinaika	19,3	28,7	0,0002	36 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR-vaste	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Vasteen kesto*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Aika ennen uuden KLL-hoidon aloittamista	34,2	NR	0,0024	35 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitiin Chi-Square-testin avulla. NR (not reached) ei saavutettu, n.a. ei käytettävissä

\* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR).

\*\* Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Tulokset lisätutkimuksista, joissa rituksimabia käytettiin yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (mukaan lukien CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustini ja kladriibiini) aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, ovat myös osoittaneet korkeita kokonaisvasteita ja etenemismapaaseen elinaikaan liittyvää etua, vaikkakin toksisuus hieman lisääntyi (erityisesti myelotoksisuus). Nämä tutkimukset tukevat rituksimabin käyttöä yhdessä minkä tahansa solunsalpaajan kanssa.

Tutkimustulokset 180 potilaasta osoittavat, että aikaisemmasta rituksimabihoidosta on kliinistä hyötyä (mukaan lukien CR) ja ne tukevat rituksimabi-uusintahoa.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa follikulaarisessa lymfoomassa ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Kliininen kokemus granulomatoottisen polyangiitin (aiemman Wegenerin taudin) ja mikroskooppisen polyangiitin yhteydessä

Yhteensä 197 vähintään 15-vuotiasta potilasta, jotka sairastivat vaikea-asteista, aktiivista granulomatoottista polyangiittia (75 %) ja mikroskooppista polyangiittia (24 %), otettiin mukaan ja sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin vaikuttavaa vertailuainetta ja jossa selvitettiin valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko suun kautta päivittäin syklofosfamidia (2 mg/kg/vrk) 3–6 kuukauden ajan tai rituksimabia (375 mg/m<sup>2</sup>) kerran viikossa 4 viikon ajan. Kaikkien syklofosfamidiryhmän potilaat saivat seurannan aikana atsatiopriinia ylläpitohoitona. Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat pulssihoitona laskimoon (i.v.) 1000 mg metyyliprednisolonia (tai vastaavan annoksen muuta glukokortikoidia) vuorokaudessa 1–3 päivän ajan, minkä jälkeen he saivat suun kautta prednisolonia (1 mg/kg/vrk, enintään 80 mg/vrk). Prednisonihoidon vähitellen toteutettavan lopettamisen tuli päättyä 6. kuukauteen mennessä hoidon aloittamisesta.

Ensisijainen hoitotuloksen mittari oli täydellisen remission saavuttaminen hoitokuukautena 6, mikä määriteltiin sairauden aktiivisuuspisteinä (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) 0 ja sillä, ettei potilas käyttänyt glukokortikoidihoitoa. Hoitojen välisen eron ennalta määriteltä vertailukelpoisuuden marginaali (non-inferiority margin) oli 20 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että rituksimabi oli täydellisen remission saavuttamisen vertailukelpoinen syklofosfamidin kanssa hoitokuukautena 6 (taulukko 7).

Teho havaittiin sekä äskettäin diagnosoiduilla potilailla että potilailla, joiden tauti oli relapsoitunut (taulukko 8).

**Taulukko 7 Täydellisen remission saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus hoitokuukautena 6 (Intent-to-Treat-potilaat\*)**

	Rituksimabi (n = 99)	Syklofosfamidi (n = 98)	Hoitojen ero (rituksimabi- syklofosfamidi)
Prosenttiosuus	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % <sup>b</sup> CI (-3,2 %, 24,3 %) <sup>a</sup>

- CI = luottamusväli (confidence interval).

- \* Huonoimman tapauksen paikkaus

<sup>a</sup> Vertailukelpoisuus osoitettiin, koska alempi tulos (-3,2 %) oli suurempi kuin ennalta määritetty vertailukelpoisuuden marginaali (-20 %).

<sup>b</sup> 95,1 %:n luottamusväli osoittaa tehon lisätulosta 0,001 alfa, mikä vastaa välianalyysia.

**Taulukko 8 Täydellinen remissio hoitokuukautena 6 taudin tilanteen mukaan**

	Rituksimabi	Syklofosfamidi	Ero (CI 95 %)
<b>Kaikki potilaat</b>	n = 99	n = 98	
<b>Äskettäin diagnosoidut</b>	n = 48	n = 48	
<b>Relapsoituneet</b>	n = 51	n = 50	
<b>Täydellinen remissio</b>			
<b>Kaikki potilaat</b>	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
<b>Äskettäin diagnosoidut</b>	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
<b>Relapsoituneet</b>	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Huonoimman tapauksen paikkaus koskee potilaita joilta tiedot puuttuvat

*Täydellinen remissio hoitokuukausina 12 ja 18*

Rituksimabiryhmässä 48 % potilaista oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 12 ja 39 %

potilasta oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 18. Syklofosfamidihoitoa (ja tämän jälkeen atsatiopriinia täydellisen remission ylläpitämiseen) saaneista potilaista täydellisen remission oli saavuttanut 39 % potilaista hoitokuukautena 12 ja 33 % potilaista oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 18. Hoitokuukaudesta 12 hoitokuukauteen 18 rituksimabiryhmässä oli havaittu 8 relapsia verrattuna neljään relapsiin syklofosfamidiryhmissä.

### *Rituksimabi-toistohoito*

15 potilasta sai tutkijalääkärin harkinnan perusteella toisen rituksimabi-hoitojakson kuukausien 6–18 välillä ensimmäisen Rituksimabi-hoitojakson jälkeen taudin aktiivisuudessa todetun relapsin hoitoon. Koska tietoja on vähän (vain tästä tutkimuksesta), seuraavien rituksimabi-hoitojaksojen tehosta granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastaville potilaille ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Immunosuppressiivinen toistohoito voi olla erityisen tarkoituksenmukaista potilaille, joilla on relapsin riski (aiemmat relapsit ja granulomatoottinen polyangiitti, tai potilaat joilla PR3-ANC-vastauksien lisäksi havaitaan B-lymfosyyttien uudelleen muodostumista). Kun rituksimabihoidolla on saavutettu remissio, immunosuppressiivista toistohoitoa voidaan harkita relapsin ehkäisemiseksi. Rituksimabin tehoa ja turvallisuutta ylläpito-hoidossa ei ole tutkittu.

### *Laboratoriotutkimukset*

Rituksimabihoitoa saaneista potilaista yhteensä 23/99 (23 %) todettiin testissä kimeeriproteiineille (HACA) positiivisiksi hoitokuukauteen 18 mennessä. Yksikään 99:stä rituksimabihoitoa saaneesta potilaasta ei ollut seulonnassa kimeeriproteiineille positiivinen. Kimeeriproteiinien muodostumisen merkitystä rituksimabihoitoa saaville potilaille ei tiedetä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Non-Hodgkin-lymfooma

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 298:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet rituksimabia kerran tai toistoinfuusiona joko yksinään tai CHOP-hoitoon yhdistettynä (käytetyt rituksimabiannokset vaihtelivat 100–500 mg/m<sup>2</sup> välillä). Analyysin perusteella populaation tyypillinen arvioitu ei-spesifinen puhdistuma (CL<sub>1</sub>) oli 0,14 l/vuorokausi. Arvioitu spesifinen puhdistuma (CL<sub>2</sub>), johon B-solut ja tuumorin koko todennäköisesti vaikuttavat, oli 0,59 l/vuorokausi, kun taas arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus (V<sub>1</sub>) oli 2,7 l. Rituksimabin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika oli 22 vuorokautta (arvioitu mediaani), vaihteluväli oli 6,1–52 vuorokautta. CD19-positiivisten solujen määrä lähtötasolla ja mitattavissa olevien tuumorileesioiden koko vaikuttivat osittain rituksimabin CL<sub>2</sub>-arvon vaihtelevuuteen aineistossa, jossa 161 potilaalle annettiin rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan. Potilailla, joilla oli isompi määrä CD19-positiivisia soluja tai leesioita (tuumoreita), oli korkeampi CL<sub>2</sub>-arvo. Arvon yksilölliset vaihtelut jäivät kuitenkin suuriksi, vaikka huomioitiin CD19-positiivisten solujen määrä ja leesioiden koko. V<sub>1</sub>-arvo vaihteli ihon pinta-alan ja CHOP-hoidon mukaan. Tämä V<sub>1</sub>-arvon vaihtelu (27,1 % ja 19,0 %) oli melko pientä, ja siihen vaikuttivat sekä ihon pinta-ala (1,53–2,32 m<sup>2</sup>) että samanaikainen CHOP-hoito. Ikä, sukupuoli, rotu tai WHO:n suorituskykyluokka eivät vaikuttaneet rituksimabin farmakokinetiikkaan. Tämän analyysin perusteella voidaan olettaa, että rituksimabiannoksen muuttaminen mitattujen kovariaattien mukaan ei vähennä merkittävästi vaihtelua rituksimabin farmakokineettisissä parametreissa.

Rituksimabia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa neljän viikon ajan 203:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet rituksimabihoitoa. Keskimääräinen C<sub>max</sub> neljännen infuusion jälkeen oli 486 µg/ml (vaihteluväli 77,5–996,6 µg/ml). Rituksimabia oli osoitettavissa potilaiden seerumissa noin 3–6 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.

Rituksimabia annettiin annoksella 375 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa kahdeksan

viikon ajan 37:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle. Keskimääräinen  $C_{max}$  nousi jokaisen peräkkäisen infuusion jälkeen. Ensimmäisen infuusion jälkeen  $C_{max}$ -arvo oli keskimäärin 243  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli 16–582  $\mu\text{g/ml}$ ) ja kahdeksannen infuusion jälkeen 550  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli 171–1177  $\mu\text{g/ml}$ ).

Rituksimabin farmakokineettinen profiili yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa käytettynä (kuusi rituksimabi-infuusiota annoksella 375  $\text{mg/m}^2$  kuuden CHOP-hoitosyklin ajan) oli samankaltainen kuin pelkällä rituksimabilla havaittu farmakokineettinen profiili.

### Krooninen lymfaattinen leukemia

KLL-potilaille annettiin rituksimabia yhdistettynä fludarabiiniin ja syklofosfamidiin laskimonsisäisesti infuusiona annoksella 375  $\text{mg/m}^2$  ensimmäisessä hoitosyklissä ja nostettiin annokseen 500  $\text{mg/m}^2$  jokaisessa seuraavassa viidessä hoitosyklissä. Viidennen 500  $\text{mg/m}^2$  -annoksen jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$  ( $n = 15$ ) oli 408  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli 97–764  $\mu\text{g/ml}$ ) ja keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika 32 vuorokautta (vaihteluväli 14–62 vrk).

### Nivelreuma

Kun rituksimabia annettiin kahtena 1000  $\text{mg:n}$  infuusiona laskimoon kahden viikon välein, terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 20,8 vuorokautta (vaihteluväli 8,5–35,9 vuorokautta), systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 0,23 l/vrk (vaihteluväli 0,091–0,6 l/vrk) ja vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 4,6 l (vaihteluväli 1,7–7,5 l). Samojen tulosten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatiin vastaavat keskiarvot systeemiselle puhdistumalle (0,26 l/vrk) ja puoliintumisajalle (20,4 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ihon pinta-ala ja sukupuoli olivat merkittävimmät farmakokineettisten parametrien yksilöllisiä eroja selittävät kovariaatit. Kun tulokset korjattiin ihon pinta-alan suhteen, miespuolisilla tutkimushenkilöillä jakautumistilavuus oli suurempi ja puhdistuma oli nopeampi kuin naispuolisilla tutkimushenkilöillä. Sukupuoleen liittyvien farmakokineettisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä, eivätkä ne vaadi annostuksen muuttamista. Farmakokineettisiä tietoja ei ole käytettävissä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin neljässä tutkimuksessa päivinä 1 ja 15 kahden laskimonsisäisesti (i.v.) annetun annoksen jälkeen (2 x 500  $\text{mg}$  ja 2 x 1000  $\text{mg}$ ). Kaikissa näissä tutkimuksissa rituksimabin farmakokinetiikka oli annosriippuvainen tutkitulla rajoitetulla annosalueella. Ensimmäisen 2 x 500  $\text{mg:n}$  infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo plasmassa vaihteli arvosta 15  $\mu\text{g/ml}$  arvoon 171  $\mu\text{g/ml}$ . Annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  vastaava vaihteluväli oli 298–341  $\mu\text{g/ml}$ . Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli 183–198  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  ja 355–404  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$ . Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  oli 15–16 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  17–21 vuorokautta. Keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli molemmilla annoksilla 16–19 % korkeampi toisen infuusion jälkeen verrattuna ensimmäiseen infuusion.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin toistohoidon toisen hoitojakson päätyttyä kahden laskimonsisäisesti annetun annoksen jälkeen (2 x 500  $\text{mg}$  ja 2 x 1000  $\text{mg}$ ). Ensimmäisen 2 x 500  $\text{mg:n}$  infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo plasmassa vaihteli arvosta 170  $\mu\text{g/ml}$  arvoon 175  $\mu\text{g/ml}$ . Annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  vastaava vaihteluväli oli 317–370  $\mu\text{g/ml}$ . Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli 207  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  ja vaihteli välillä 377–386  $\mu\text{g/ml}$  annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$ . Keskimääräinen loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika toisen hoitojakson toisen infuusion jälkeen annoksella 2 x 500  $\text{mg}$  oli 19 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000  $\text{mg}$  21–22 vuorokautta. Rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat vastaavanlaisia kahden hoitojakson aikana.

Populaatioissa, jossa TNF-estäjät eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta, farmakokineettiset parametrit olivat saman hoito-ohjelman jälkeen (2 x 1000  $\text{mg}$  i.v. 2 viikon välein) samanlaiset, ja maksimipitoisuus seerumissa oli 369  $\mu\text{g/ml}$  ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 19,2 vuorokautta.

## Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Analyysi 97 granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavan potilaan populaatiofarmakokineettisistä tiedoista, kun potilaat saivat rituksimabia 375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa neljän viikon ajan, osoitti, että arvioitu terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 23 vuorokautta (vaihteluväli 9–49 vuorokautta). Rituksimabin keskimääräinen puhdistuma oli 0,313 l/vrk (vaihteluväli 0,116–0,726 l/vrk) ja jakautumistilavuus oli 4,50 l (vaihteluväli 2,25–7,39 l). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit vaikuttavat tässä potilasryhmässä olevan samankaltaiset kuin nivelreumapotilailla on havaittu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rituksimabi on osoittautunut erittäin spesifiseksi B-solujen CD20-antigeeniä kohtaan. Ainoa Cynomolgus-apinoilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa ilmennyt vaikutus oli odotettu farmakologinen vaikutus, joka näkyi perifeerisen veren ja lymfoidisen kudoksen B-solujen määrän vähenemisenä.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksista vaikutusta on tutkittu Cynomolgus apinoilla, joille annettiin enintään 100 mg/kg (20.–50. tiineyspäivänä). Tutkimuksissa ei havaittu viitteitä rituksimabin sikiötoksisuudesta. Sikiöiden lymfoidisissa elimissä havaittiin kuitenkin annoksesta riippuvaa farmakologista B-solujen vähenemistä, mikä jatkui vielä syntymän jälkeen, ja siihen liittyi myös vastasyntyneiden eläinten IgG-pitoisuuden pieneneminen. Eläinten B-soluarvot palautuivat normaalitasolle 6 kuukauden kuluessa syntymän jälkeen, eikä tämä heikentänyt rokotusvastetta.

Mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole suoritettu standarditutkimuksia, sillä ne eivät ole tälle molekyyllille merkityksellisiä. Rituksimabin karsinogeenisen potentiaalın selvittämiseksi ei ole suoritettu pitkäaikaisia tutkimuksia eläimillä.

Rituksimabin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Yleistä toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa cynomolgus-apinoilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Trinatriumsitraattihydraatti  
Polysorbaatti 80  
Injektioneettiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Rituksimabin ja polyvinyylikloridi- tai polyetylenimuovipussien tai infuusionäyttövälineiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

### **6.3 Kesto-aika**

Avaamaton injektio-pullo  
4 vuotta

#### Laimennettu infuusioneste

Laimennettu rituksimabi-infuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 24 tuntia +2 °C - 8 °C:ssa ja sen jälkeen 12 tuntia huoneenlämmössä (ei yli 30 °C:ssa).



Mikrobiologiselta kannalta katsottuna laimennettu infuusioneste tulisi käyttää heti. Mikäli infuusionestettä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24 tuntia +2 °C±8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

50 ml:n injektiopullo (kirkasta tyypin I lasia, butyylikumitulppa) sisältää rituksimabia 500 mg. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Rituzena on pakattu steriileihin infuusiokonsentraattipulloihin, jotka on tarkoitettu kertakäyttöön. Rituzena on pyrogeeniton eikä siinä ole säilytysaineita.

Tarvittava Rituzena-annos vedetään aseptisesti infuusiokonsentraattipullossa ja laimennetaan laskettuun rituksimabikonsentraatioon 1-4 mg/ml lisäämällä annos injektiopullon pussiin, jossa on steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista natriumkloridi- tai 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Sekoitetaan varovaisesti kääntämällä pussia ylösalaisin. Näin menetellen vaahtoaminen voidaan välttää. Laimennettujen infuusionesteiden steriiliys on varmistettava. Aseptinen työskentely on välttämätöntä, sillä Rituzena ei sisällä mitään antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Parenteraalisia lääkevalmisteita on tarkastettava visuaalisesti ennen käyttöönottoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen tai liuosten värjäytymisen varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVANHALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/17/1205/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

**LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

CELLTRION Inc.,  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korean tasavalta

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT, Iso-Britannia

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite

(lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Muut kuin onkologiset käyttöaiheet:

Myyntiluvan haltijan on varmistuttava siitä että kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän Rituzena-valmistetta, annetaan seuraavat:

Valmistetiedot

Lääkärin opas (tietopaketti)

Potilasopas

Potilaskortti

Lääkärin Rituzena-oppaan tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Huolellisen seurannan tarve infuusion annon aikana hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.
- Tarve tarkistaa potilaan tilanne ennen Rituzena-hoidon aloittamista infektioiden, immunosuppression, aiemman/nykyisen immuunijärjestelmään vaikuttavan lääkeyhdistyksen sekä äskettäin saatuun tai suunniteltuihin rokotuksiin osalta.
- Tarve seurata potilasta Rituzena-infuusion aikana ja sen jälkeen mahdollisten infektioiden, etenkin PML:n varalta.
- Yksityiskohtaisia tietoja PML:n riskistä, PML:n säännöllisen diagnosoinnin tarpeesta sekä riittävästä toimenpiteistä PML:n diagnostisointia varten.
- Tarve neuvoa potilasta riskeistä, jotka liittyvät infektoihin ja PML:ään, mukaan lukien ne oireet, joista potilaan on oltava tietoinen sekä kehoitus ottaa yhteys lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.
- Tarve antaa potilaalle potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

Potilasoppaan tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Yksityiskohtaisia tietoja infektioiden ja PML:n riskistä.
- Tietoja infektioiden, erityisesti PML:n, merkeistä ja oireista ja tarpeesta ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.
- Tämän informaation jakamisen tarve puolisoille tai omaisille.
- Tietoa potilaskortista.

Rituzena-potilaskortin (muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin) tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Tarve pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää se kaikille potilasta hoitaville lääkäreille.
- Varoitus infektioiden ja PML:n riskistä, oireet mukaan lukien.
- Kehotus ottaa yhteys hoitavaan lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.

Onkologiset käyttöaiheet:

Myyntiluvan haltijan on varmistuttava siitä, että kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän Rituzena-valmistetta, annetaan seuraavat:

Valmistetiedot

Lääkärin opas (tietopaketti)

Rituzena-valmistetta koskevan Lääkärin oppaan tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Antoreittivirheiden välttämiseksi tieto siitä, että valmistetta saa antaa vain laskimoon.

Ennen materiaalien jakamista myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen viranomaisen kanssa Lääkärin oppaan ja Potilasoppaan sisällöstä, ja sisäpakkaukseen on lisättävä potilaskortti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

#### **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rituzena 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Rituksimabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia.

1 millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

**3. LUETTELOAPUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, trinatriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg / 10 ml

2 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimonsisäisenä infuusiona lämmetämisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1206/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Rituzena 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Rituksimabi  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen jälkeen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

(10 mg/ml)  
100 mg / 10 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rituzena 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Rituksimabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo sisältää 500 mg rituksimabia.

1 millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

**3. LUETTELOAPUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, trinitriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

500 mg / 50 ml

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimonsisäisenä infuusiona lämmetämisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1206/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Rituzena 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Rituksimabi  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen jälkeen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

(10 mg/ml)  
500 mg / 50 ml

**6. MUUTA**

## POTILASKORTIN TEKSTI (MUUT KUIN ONKOLOGISET KÄYTTÖAIHEET)

<p><b><u>Rituzena-potilaskortti (muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin)</u></b></p> <p><b>Miksi minulle on annettu tämä kortti?</b></p> <p>Tämän lääkkeen käytön aikana voit saada infektioita tavanomaista herkemmin. Tässä kortissa on kerrotaan:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• mitä sinun on tiedettävä ennen Rituzena-hoidon saamista</li><li>• millaisia infektion oireet ovat</li><li>• mitä sinun on tehtävä, jos epäilet saaneesi jonkin infektion.</li></ul> <p>Kortin kääntöpuolella on myös sinun nimesi ja lääkärin nimi ja puhelinnumero.</p> <p><b>Mitä teen tällä kortilla?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pidä kortti aina mukanas esimerkiksi lompakossa tai käsilaukussa.</li><li>• Näytä korttia aina lääkärin, sairaanhoitajan tai hammaslääkärin vastaanotokäynnillä, ei pelkästään Rituzena-hoidon määränneen lääkärin vastaanotolla.</li></ul> <p>Pidä kortti mukanas vielä kahden vuoden ajan viimeisen Rituzena-annoksen saamisen jälkeen, koska haittavaikutuksia voi kehittyä vielä useita kuukausia hoidon jälkeenkin.</p> <p><b>Milloin minulle ei pidä antaa Rituzena-hoitoa?</b></p> <p>Sinulle ei saa antaa Rituzena-hoitoa, jos sinulla on jokin aktiivinen infektio tai vakava elimistön immuunipuolustusjärjestelmän häiriö.</p> <p>Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä, kuten solunsalpaajahoitoa, jotka saattavat vaikuttaa elimistösi immuunipuolustusjärjestelmään.</p> <p><b>Millaisia infektion oireet ovat?</b></p> <p>Tarkkaile seuraavia mahdollisia infektion oireita:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• kuume tai jatkuva yskä</li><li>• laihtuminen</li><li>• kipu, vaikka et ole satuttanut itseäsi</li></ul>	<p><b>Mitä muuta minun on syytä tietää?</b></p> <p>Rituzena voi aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa vakavan aivoinfektion, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi eli PML:ksi. Se voi johtaa kuolemaan.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PML:n oireita ovat<ul style="list-style-type: none"><li>- sekavuus, muistamattomuus tai ajattelun vaikeus</li><li>- tasapainovaikeudet tai kävely- tai puhutavan muutokset</li><li>- kehon toispuoleinen vaimattomuus tai voimien heikkeneminen</li><li>- näön sumeneminen tai näkökyvyn häviäminen.</li></ul></li></ul> <p>Jos sinulle ilmenee jotakin näistä, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Kerro heille myös, että saat Rituzena-hoitoa.</p> <p><b>Mistä saan lisää tietoa?</b></p> <p>Lisätietoja saat Rituzenan pakkausselosteesta.</p> <p><b>Hoidon aloituspäivämäärä ja yhteystiedot</b></p> <p>Viimeisimmän infuusion päivämäärä: _____</p> <p>Ensimmäisen infuusion päivämäärä: _____</p> <p>Potilaan nimi: _____</p> <p>Lääkärin nimi: _____</p> <p>Lääkärin yhteystiedot: _____</p> <p>Pidä aina lista käyttämästäsi lääkkeitä mukanas, kun käyt terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla.</p> <p>Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on tämän kortin sisältämistä tiedoista kysyttävää.</p>
---	--

- yleinen sairauden tai haluttomuuden tunne.

**Jos sinulle ilmaantuu jotakin näistä oireista, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.**

**Kerro heille myös, että saat Rituzena-hoitoa.**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Rituzena 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten rituksimabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rituzena on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rituzenaa
3. Miten Rituzenaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rituzenan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta

#### 1. Mitä Rituzena on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Rituzena on

Rituzenan vaikuttava aine on rituksimabi. Se on tietynlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Rituksimabi on suunniteltu sitoutumaan veren tietentyypisten valkosolujen, eli B-lymfosyyttien, pintaan. Sitoutuessaan tämän solun pintaan rituksimabi saa aikaan solun kuoleman.

##### Mihin Rituzenaa käytetään

Rituzenaa voidaan käyttää usean erilaisen taudin hoidossa aikuisilla. Lääkärisi voi määrätä Rituzenaa seuraavien sairauksien hoitoon:

##### a) Non-Hodgkin-lymfooma

Non-Hodgkin-lymfooma on imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, joka vaikuttaa B-lymfosyyteihin, eli kutsuttuihin veren valkosoluihin. Rituzenaa voidaan antaa yksistään tai yhdessä solunsalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa.

##### b) Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on yleisin aikuisilla esiintyvä leukemia. KLL vaikuttaa B-lymfosyytteihin, jotka syntyvät luuytimessä ja kehittyvät imusolmukkeissa. Kroonista lymfaattista leukemiam sairastavilla potilailla on liian paljon poikkeavia lymfosyytteja, jotka kerääntyvät pääasiassa luuytimeen ja vereen. Näiden poikkeavien B-lymfosyyttien levittäytyminen aiheuttaa niitä oireita, joita sinulla ehkä on. Rituzena yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin tuhoaa näitä soluja.

##### c) Granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti

Rituzenaa käytetään granulomatoottisen polyangiitin (jota kutsuttiin aiemmin Wegenerin granulomatoosiksi) tai mikroskooppisen polyangiitin oireiden lieventämiseen (taudin saamiseksi remissioon). Sitä käytetään yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa. Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti ovat kaksi verisuonitulehdustyyppiä, jotka vaikuttavat pääasiassa keuhkoihin ja munuaisiin, mutta saattavat vaikuttaa myös muihin elimiin. B-lymfosyytit ovat mukana näiden sairauksien syntyssä.



## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rituzenaa

### Älä käytä Rituzenaa

- jos olet allerginen rituksimabille, muille rituksimabin tyyppisille proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan vaikea aktiivinen infektio
- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt
- jos sinulla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta tai vaikea-asteinen huonossa hoitotasapainossa oleva sydäntauti ja sairastat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, sinulle ei saa antaa Rituzenaa. Jos et ole varma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa

- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti-infektio. Muutamissa tapauksissa B-hepatiittia aikaisemmin sairastaneiden potilaiden hepatiitti on aktivoitunut uudelleen, mikä voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan. Lääkäriselvityksellä tarkoin B-hepatiitin sairastaneiden potilaiden tilaa aktiivisen B-hepatiitin oireiden havaitsemiseksi
- jos sinulla on joskus ollut jokin sydänsairaus (esim. raskas rintakipu, sydämentykytystä tai sydämen vajaatoimintaa) tai hengitysvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa. Lääkäri saattaa katsoa erityisen hoidon tarpeelliseksi Rituzena-hoidon aikana.

### Jos sairastat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia, kerro lääkärillesi lisäksi

- jos epäilet, että sinulla on infektio, myös lievä sellainen, kuten nuhakuume. Rituzena vaikuttaa soluihin, jotka auttavat elimistöä taistelemaan infektioita vastaan. Sinun tulisi odottaa, että infektio on parantunut, ennen kuin voit saada Rituzenaa. Kerro myös lääkärille, jos sinulla aiemmin on ollut useita infektioita tai jos sairastat vakavia infektioita.
- jos arvioit, että et tarvitset rokotuksia lähitulevaisuudessa mukaan lukien rokotukset, joita tarvitaan ulkomaille matkustettaessa. Joitakin rokotteita ei saa antaa samaan aikaan kuin Rituzenaa tai muutamia kuukausia sen jälkeen, kun olet saanut Rituzena-annoksen. Lääkärisi tarkistaa, osat tarvitset rokotuksia, ennen kuin saat Rituzenaa.

### Lapset ja nuoret

Käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias, koska Rituzenan käytöstä lasten ja nuorten hoidossa on toistaiseksi melko vähän kokemusta.

### Muut lääkevalmisteet ja Rituzena

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. Rituzena saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Rituzenan vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti

- jos käytät verenpainelääkkeitä. Sinua saatetaan kehottaa jättämään tällainen muu lääkitys ottamatta 12 tuntiin ennen Rituzena-hoidon antamista. Tämä johtuu siitä, että joidenkin potilaiden verenpaine on laskenut Rituzena-hoidon antamisen aikana.

- jos olet joskus käyttänyt immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai immuunijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan Rituzena.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Rituzena voi läpäistä istukan ja vaikuttaa sikiöön.

Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun ja kumppanisi on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä Rituzena-hoidon aikana ja 12 kuukautta viimeisen Rituzena-hoitokerran jälkeen.

Älä imetä Rituzena-hoidon aikana. Et saa imettää myöskään 12 kuukauteen viimeisen Rituzena-hoitokerran jälkeen, koska Rituzena saattaa erittyä rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei tiedetä, vaikuttaako Rituzena kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita.

## **3. Miten Rituzena annetaan**

### **Miten Rituzena annetaan**

Rituzena-hoidon antamiseen perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja antaa hoidon sinulle. He seuraavat vointiasi tarkoin tämän lääkkeen antamisen aikana. Näin voidaan havaita, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Rituzena-hoito annetaan sinulle aina tiputuksena (infusiona laskimoon).

### **Ennen Rituzenan antamista annettavat lääkkeet**

Sinulle annetaan ennen Rituzena muuta lääkkeitä (esilääkitystä) mahdollisten haittavaikutusten estämiseksi tai vähentämiseksi.

### **Kuinka kauan ja kuinka usein hoitoa annetaan**

#### **a) Jos saat hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan**

- Jos saat pelkkää Rituzena Rituzena annetaan kerran viikossa neljän viikon ajan. Toistuvat Rituzena-hoitojaksot ovat mahdollisia.
- Jos saat Rituzena yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa Rituzena annetaan samana päivänä solunsalpaajahoidon kanssa. Tätä hoitoa annetaan tavallisesti 2 viikon välein enintään 8 hoitajakson ajan.

#### **b) Jos saat hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan**

Jos saat Rituzena yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin, saat Rituzena-infuusion 28 päivän välein kunnes olet saanut 6 annosta. Solunsalpaajahoido annetaan Rituzena-infuusion jälkeen. Lääkäri päättää, jos sinulle pitää antaa muuta hoitoa.

#### **c) Jos saat hoitoa granulomatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin**

Rituzena-hoito koostuu neljästä viikon välein annettavasta infuusiosta. Ennen Rituzena-hoidon aloittamista annetaan tavallisesti kortikosteroidilääkettä pistoksina. Lääkäri saattaa missä tahansa vaiheessa aloittaa suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen sairautesi hoitoon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta jotkut voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Harvoissa tapauksissa nämä reaktiot ovat johtaneet kuolemaan.

### **Infuusioreaktiot**

Ensimmäisen infuusion kahden ensimmäisen tunnin aikana saattaa esiintyä kuumetta, vilunväristyksiä ja vapinaa. Harvemmin joillekin potilaille voi ilmaantua infuusiokohdan kipua, rakkuloita, kutinaa, pahoinvointia, väsymystä, päänsärkyä, hengitysvaikeuksia, kielen tai kurkun turpoamista, nenän kutinaa tai vuotamista, oksentelua, ihon punoitusta tai sydämentykytystä, sydänkohtaus tai verihituleiden vähyys. Jos sinulla on sydänsairaus tai rasitusrintakipu, nämä infuusioon liittyvät reaktiot saattavat pahentua. **Kerro infuusiota antavalle henkilölle heti**, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa näistä oireista, koska silloin saattaa olla tarpeen hidastaa infuusionopeutta tai keskeyttää infuusio. Tarvitset ehkä lisähoitoa, kuten antihistamiini- tai parasetamolilääkitystä. Infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet tai lievittyneet. Nämä reaktiot ovat harvinaisempia toisen infuusion aikana. Lääkäri saattaa lopettaa Rituzena-hoidon, jos nämä reaktiot ovat vakavia.

### **Infektiot**

**Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu infektion oireita, kuten**

- kuumetta, yskää, kurkkukipua, kirvelyä virtsatessa tai jos tunnet olosi heikoksi tai sairaaksi
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetyksiä. Nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta vakavasta aivoinfektiosta, joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PMJ).

Voit Rituzena-hoidon aikana sairastua infektioihin aiempaa herkemmin. Tällaiset infektiot ovat yleensä nuhakuumeita, mutta myös keuhkokuume tai virtsatieinfektiot ovat mahdollisia. Nämä infektiot on lueteltu kohdassa ”Muut haittavaikutukset”.

### **Ihoreaktiot**

Hyvin harvoin voi ilmetä vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja josta yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta. **Kerro lääkärillesi heti, jos sinulla on mikä tahansa näistä oireista.**

### **Muut haittavaikutukset:**

#### **a) Jos saat hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan tai krooniseen lymfaattiseen leukemiaan**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- bakteeri- tai virusinfektiot, keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- pieni määrä veren valkosoluja, joskus kuumeeseen liittyen, tai pieni määrä verihituleita
- pahoinvointi
- kalut löydät päänahassa, vilunväristykset, päänsärky
- heikentynyt immunitaetti, mikä johtuu tiettyjen infektiolta suojaavien vasta-aineiden (immunoglobuliinien) vähenemisestä veressä.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot veressä (verenmyrkytys, sepsis), keuhkokuume, herpes, vilustuminen, keuhkoputken infektiot, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja on tuntematon, sivuontelotulehdus, B-hepatiitti
- pieni määrä veren punasoluja (anemia), kaikkien verisolujen pieni määrä
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- korkea verensokeri, painonlasku, turvotus kasvoissa ja kehossa, veren kohonnut laktatidehydrogenaasi (LDH) -entsyymipitoisuus, veren alentunut kalsiumpitoisuus
- ihon tuntoaistin poikkeavuudet, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu, tikkuihu, vähentynyt kosketuksen tunne
- levottomuuden tunne, nukahtamisvaikeudet
- kasvojen ja muiden ihoalueiden voimakas punoitus verisuonten laajentumisen seurauksena

- huimauksen tai ahdistuneisuuden tunne
- lisääntynyt kyynelvuoto, kyynelkanavan häiriöt, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- korvien soiminen, korvakipu
- sydänhäiriöt, kuten sydänkohtaus ja epätasainen tai nopea syke
- korkea tai matala verenpaine (matala verenpaine etenkin pystyasennossa)
- hengitysteiden lihasten kiristyminen, mistä aiheutuu hengityksen vinkumista (bronkospasmi), tulehdus, ärsytys keuhkoissa, kurkussa tai poskionteloissa, hengenahdistus, nenän vuotaminen
- oksentaminen, ripuli, mahakipu, ärsytys tai haavauma kurkussa ja suussa, nielemisvaikeudet, ummetus, ruoansulatushäiriö
- syömishäiriöt, riittämättömästä syömisestä johtuva painonlasku
- nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- lihashäiriöt, kuten lihasten kireys, nivel- tai lihassärky, selkä- ja niskakipu
- yleinen epämukava tunne tai rauhattomuuden tai väsymyksen tunne, vapina, flunssan oireet
- usean elimen toimintavajaus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- veren hyytymishäiriöt, veren punasolujen vähentynyt tuotanto, veren punasolujen lisääntynyt hajoaminen (aplastinen hemolyyttinen anemia), turvonneet tai suurentuneet imusolmukkeet
- alakuloisuus sekä asioiden tekemiseen liittyvän kiinnostuksen tai nautinnon häviäminen, hermostuneisuuden tunne
- makuhäiriöt, kuten makuaistin muutokset
- sydänhäiriöt, kuten hidastunut sydämen syke tai rintakipu (angina pectoris)
- astma, elimistön hapenpuute
- mahan turpoaminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- lyhytaikaisesti kohonnut tietämykseen vasta-aineiden (immunoglobuliinien, IgM:n) määrä, veren kemiallisen koostumuksen häiriö, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta
- hermostovaurioita käsissä ja jaloissa, kasvohalvaus
- sydämen vajaatoiminta
- verisuonitulehdus, myös iho-oireita aiheuttava
- hengityksen vajaatoiminta
- suoliston seinämän vaurio (perforaatio)
- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- munuaisten vajaatoiminta
- vaikea näönmenetys.

Tuntemattomat (näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tiedetä)

- veren valkosolujen viivästynyt väheneminen
- infuusion jälkeinen verihutaleiden väheneminen, joka voi korjautua, mutta voi harvoissa tapauksissa olla kuolemaan johtava
- kuulonmenetys, muiden aistien menetys.

#### b) Jos saat hoitoa granuloatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot, kuten rintakehän infektiot, virtsatie-tulehdukset (kipua virtsaamisen yhteydessä), vilustumiset ja herpesinfektiot
- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmaantua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- ripuli

- yskä tai hengenahdistus
- nenäverenvuoto
- kohonnut verenpaine
- nivel- tai selkäkipu
- lihasnykäykset tai vapina
- huimauksen tunne
- vapina (tärinä, usein käsissä)
- univaikeudet (unettomuus)
- käsien tai nilkkojen turpoaminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- ruoansulatusvaivat
- ummetus
- ihottuma, mukaan lukien akne tai läiskät ihosta
- punastelu tai ihon punoitus
- nenän tukkoisuus
- kireät tai kipeät lihakset
- lihassärky tai käsien tai jalkojen kipu
- pieni veren punasolumäärä (anemia)
- pieni verihiutalemäärä
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- sydämen rytmin muutokset tai sydämen sykkeen nopeutuminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jotka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- B-hepatiitti-infektion uusiutuminen

Rituzena saattaa myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä.

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Rituzenan säilyttäminen

Ei lasten ulottuvilla eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. iinj.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Rituzena sisältää

- Rituzenan vaikuttava aine on rituksimabi. Injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia (10 mg/ml). Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg rituksimabia.

- Muut aineet ovat natriumkloridi, trinatriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko**

Rituzena on kirkas, väritön liuos, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa infuusiokonsentraattina liuosta varten. Pakkauksessa on 2 injektiopulloa.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate, Bridgend, CF31 3RT, Iso-Britannia

ja

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### **België/Belgique/Belgien**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

### **България**

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 0040

### **Česká republika**

EGIS Pharma spol. s r.o.  
Tel: +420 277 129 111

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

### **Lietuva**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

### **Magyarország**

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

### **Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

### **Nederland**

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

### **Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Ελλάδα**

BIANEΕ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 2525

**France**

Laboratoires Biogaran

Tél: +33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67613859

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

**Portugal**PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 32

**Slovenská republika**

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 3240 9422

**Suomi/Finland**

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 1223 424444

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV****Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Rituzena 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten rituksimabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Rituzena on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rituzenaa
3. Miten Rituzenaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rituzenan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta

#### **1. Mitä Rituzena on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Rituzena on**

Rituzenan vaikuttava aine on rituksimabi. Se on tietynlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Rituksimabi on suunniteltu sitoutumaan veren tietyn tyyppisten valkosolujen, eli B-lymfosyyttien pintaan. Sitoutuessaan tämän solun pintaan rituksimabi saa aikaan solun kuoleman.

##### **Mihin Rituzenaa käytetään**

Rituzenaa voidaan käyttää usean erilaisen taudin hoidossa aikuisilla. Lääkärisi voi määrätä Rituzenaa seuraavien sairauksien hoitoon:

##### **a) Non-Hodgkin-lymfooma**

Non-Hodgkin-lymfooma on imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin. Rituzenaa voidaan antaa yksistään tai yhdessä solunsalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa.

##### **b) Krooninen lymfaattinen leukemia**

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on yleisin aikuisilla esiintyvä leukemia. KLL vaikuttaa B-lymfosyytteihin, jotka syntyvät luuytimessä ja kehittyvät imusolmukkeissa. Kroonista lymfaattista leukemiam sairastavilla potilailla on liian paljon poikkeavia lymfosyyttejä, jotka kerääntyvät pääasiassa luuytimeen ja vereen. Näiden poikkeavien B-lymfosyyttien levittäytyminen aiheuttaa niitä oireita, joita sinulla ehkä on. Rituzena yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin tuhoaa näitä soluja.

##### **c) Granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti**

Rituzenaa käytetään granulomatoottisen polyangiitin (jota kutsuttiin aiemmin Wegenerin granulomatoosiksi) tai mikroskooppisen polyangiitin oireiden lieventämiseen (taudin saamiseksi remissioon). Sitä käytetään yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa. Granulomatoottinen polyangiitti ja



mikroskooppinen polyangiitti ovat kaksi verisuonitulehdustyyppiä, jotka vaikuttavat pääasiassa keuhkoihin ja munuaisiin, mutta saattavat vaikuttaa myös muihin elimiin. B-lymfosyytit ovat mukana näiden sairauksien synnyssä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rituzenaa

### Älä käytä Rituzenaa

- jos olet allerginen rituksimabille, muille rituksimabin tyyppisille proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan vaikea aktiivinen infektio
- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt
- jos sinulla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta tai vaikea-asteinen huonossa hoitotasapainossa oleva sydäntauti ja sairastat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, sinulle ei saa antaa Rituzenaa. Jos et ole varma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa

- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti-infektio. Muutamissa tapauksissa B-hepatiittia aikaisemmin sairastaneiden potilaiden hepatiitti on aktivoitunut uudelleen, mikä voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan. Lääkäri seuraa tarkoin B-hepatiitin sairastaneiden potilaiden tilaa aktiivisen B-hepatiitin oireiden havaitsemiseksi
- jos sinulla on joskus ollut jokin sydänsairaus (esim. rasitusrintakipua, sydämentykytystä tai sydämen vajaatoimintaa) tai hengitysvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa. Lääkäri saattaa katsoa erityisen hoidon tarpeelliseksi Rituzena-hoidon aikana.

### Jos sairastat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia, kerro lääkärillesi lisäksi

- jos epäilet, että sinulla on infektio, myös lievä sellainen, kuten nuhakuume. Rituzena vaikuttaa soluihin, jotka auttavat elimistöä taistelemaan infektioita vastaan. Sinun tulisi odottaa, että infektio on parantunut, ennen kuin voit saada Rituzenaa. Kerro myös lääkärille, jos sinulla aiemmin on ollut useita infektioita tai jos sairastat vakavia infektioita.
- jos arvioit, että ehkä tarvitset rokotuksia lähitulevaisuudessa mukaan lukien rokotukset, joita tarvitaan ulkomaille matkustettaessa. Joitakin rokotteita ei saa antaa samaan aikaan kuin Rituzenaa tai muutamia kuukausia sen jälkeen, kun olet saanut Rituzena-annoksen. Lääkärisi tarkistaa, jos tarvitset rokotuksia, ennen kuin saat Rituzenaa.

### Lapsiset ja nuoret

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias, koska Rituzenan käytöstä lasten ja nuorten hoidossa on toistaiseksi melko vähän kokemusta.

### Muut lääkevalmisteet ja Rituzena

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. Rituzena saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Rituzenan vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti

- jos käytät verenpainelääkkeitä. Sinua saatetaan kehottaa jättämään tällainen muu lääkitys ottamatta 12 tuntiin ennen Rituzena-hoidon antamista. Tämä johtuu siitä, että joidenkin potilaiden verenpaine on laskenut Rituzena-hoidon antamisen aikana.
- jos olet joskus käyttänyt immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai immuunijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan Rituzenaa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Rituzena voi läpäistä istukan ja vaikuttaa sikiöön.

Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun ja kumppanisi on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä Rituzena-hoidon aikana ja 12 kuukautta viimeisen Rituzena-hoitokerran jälkeen.

Älä imetä Rituzena-hoidon aikana. Et saa imettää myöskään 12 kuukauteen viimeisen Rituzena-hoitokerran jälkeen, koska Rituzena saattaa erittyä rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei tiedetä, vaikuttaako Rituzena kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita.

## **3. Miten Rituzenaa annetaan**

### **Miten Rituzenaa annetaan**

Rituzena-hoidon antamiseen perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja antaa hoidon sinulle. He seuraavat vointiasi tarkoin tämän lääkkeen antamisen aikana. Näin voidaan havaita, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Rituzena-hoito annetaan sinulle aina tiputuksena (infuusiona laskimoon).

### **Ennen Rituzenan antamista annettavat lääkkeet**

Sinulle annetaan ennen Rituzenaa muita lääkkeitä (esilääkitystä) mahdollisten haittavaikutusten estämiseksi tai vähentämiseksi.

### **Kuinka kauan ja kuinka usein hoitoa annetaan**

#### **a) Jos saat hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan**

- *Jos saat perkkäi Rituzenaa*  
Rituzena annetaan kerran viikossa neljän viikon ajan. Toistuvat Rituzena-hoitojaksot ovat mahdollisia.
- *Jos saat Rituzenaa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa*  
Rituzena annetaan samana päivänä solunsalpaajahoidon kanssa. Tätä hoitoa annetaan tavallisesti 3 viikon välein enintään 8 hoitajakson ajan.

#### **b) Jos saat hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan**

Jos saat Rituzenaa yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin, saat Rituzena-infuusion 28 päivän välein kunnes olet saanut 6 annosta. Solunsalpaajahoido annetaan Rituzena-infuusion jälkeen. Lääkäri päättää, jos sinulle pitää antaa muuta hoitoa.

#### **c) Jos saat hoitoa granulomatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin**

Rituzena-hoito koostuu neljästä viikon välein annettavasta infuusiosta. Ennen Rituzena-hoidon aloittamista annetaan tavallisesti kortikosteroidilääkettä pistoksina. Lääkäri saattaa missä tahansa vaiheessa aloittaa suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen sairautesi hoitoon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta jotkut voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Harvoissa tapauksissa nämä reaktiot ovat johtaneet kuolemaan.

##### **Infuusioreaktiot**

Ensimmäisen infuusion kahden ensimmäisen tunnin aikana saattaa esiintyä kuumetta, vilunväristyksiä ja vapinaa. Harvemmin joillekin potilaille voi ilmaantua infuusiokohdan kipua, rakkuloita, kutinaa, pahoinvointia, väsymystä, päänsärkyä, hengitysvaikeuksia, kielen tai kurkun turpoamista, nenän kutinaa tai vuotamista, oksentelua, ihon punoitusta tai sydämentykytystä, sydänkohtaus tai verihituleiden vähyys. Jos sinulla on sydänsairaus tai rasitusrintakipu, nämä infuusioon liittyvät reaktiot saattavat pahentua. **Kerro infuusiota antavalle henkilölle heti**, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa näistä oireista, koska silloin saattaa olla tarpeen hidastaa infuusionopeutta tai keskeyttää infuusio. Tarvitset ehkä lisähoitoa, kuten antihistamiini- tai parasetamolilääkitystä. Infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet tai lievittyneet. Nämä reaktiot ovat harvinaisempia toisen infuusion aikana. Lääkäri saattaa lopettaa Rituzena-hoidon, jos nämä reaktiot ovat vakavia.

##### **Infektiot**

**Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu infektion oireita, kuten**

- kuumetta, yskää, kurkkukipua, kirvelyä virtsatessa tai jos tunnet ollosi heikoksi tai sairaaksi
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetys. Nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta vakavasta aivoinfektiosta, joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia eli PML).

Voit Rituzena-hoidon aikana sairastua infektioiden aiheuttamien herkemmin. Tällaiset infektiot ovat yleensä nuhakuumeita, mutta myös keuhkokuume tai virtsateinfektiot ovat mahdollisia. Nämä infektiot on lueteltu kohdassa ”Muut haittavaikutukset”.

##### **Ihoreaktiot**

Hyvin harvoin voi ilmetä vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta. **Kerro lääkärillesi heti, jos sinulla on mikä tahansa näistä oireista.**

##### **Muut haittavaikutukset:**

a) **Jos saat hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan tai krooniseen lymfaattiseen leukemiaan**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- bakteeri- tai virusinfektiot, keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- pieni määrä veren valkosoluja, joskus kuumeeseen liittyen, tai pieni määrä verihituleita
- pahoinvointi
- kaljut kohdat päänahassa, vilunväristykset, päänsärky
- heikentynyt immunitaetti, mikä johtuu tiettyjen infektioiden suojaavien vasta-aineiden (immunoglobuliinien) vähenemisestä veressä.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot veressä (verenmyrkytys, sepsis), keuhkokuume, herpes, vilustuminen, keuhkoputken infektiot, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja on tuntematon, sivuontelotulehdus, B-hepatiitti
- pieni määrä veren punasoluja (anemia), kaikkien verisolujen pieni määrä
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- korkea verensokeri, painonlasku, turvotus kasvoissa ja kehossa, veren kohonnut laktaattidehydrogenaasi (LDH) -entsyymipitoisuus, veren alentunut kalsiumpitoisuus
- ihon tuntoaistin poikkeavuudet, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu, tikkuilu, vähentynyt kosketuksen tunne

- levottomuuden tunne, nukahtamisvaikeudet
- kasvojen ja muiden ihoalueiden voimakas punoitus verisuonten laajentumisen seurauksena
- huimauksen tai ahdistuneisuuden tunne
- lisääntynyt kyynelvuoto, kyynelkanavan häiriöt, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- korvien soiminen, korvakipu
- sydänhäiriöt, kuten sydänkohtaus ja epätasainen tai nopea syke
- korkea tai matala verenpaine (matala verenpaine etenkin pystyasennossa)
- hengitysteiden lihasten kiristyminen, mistä aiheutuu hengityksen vinkumista (bronkospasmi), tulehdus, ärsytys keuhkoissa, kurkussa tai poskionteloissa, hengenahdistus, nenän vuotaminen
- oksentaminen, ripuli, mahakipu, ärsytys tai haavauma kurkussa ja suussa, nielemisvaikeudet, ummetus, ruoansulatushäiriö
- syömishäiriöt, riittämättömästä syömisestä johtuva painonlasku
- nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- lihashäiriöt, kuten lihasten kireys, nivel- tai lihassärky, selkä- ja niskakipu
- yleinen epämukava tunne tai rauhattomuuden tai väsymyksen tunne, vapina, flunssan oireet
- usean elimen toimintavajaus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- veren hyytymishäiriöt, veren punasolujen vähentynyt tuotanto, veren punasolujen lisääntynyt hajoaminen (aplastinen hemolyyttinen anemia), turvonneet tai suurentuneet imusolmukkeet
- alakuloisuus sekä asioiden tekemiseen liittyvän kiinnostuksen tai nautinnon häviäminen, hermostuneisuuden tunne
- makuhäiriöt, kuten makuaistin muutokset
- sydänhäiriöt, kuten hidastunut sydämen syke tai rintakipu (angina pectoris)
- astma, elimistön hapenpuute
- mahan turpoaminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- lyhytaikaisesti kohonnut tiettytyyppisten vasta-aineiden (immunoglobuliinien, IgM:n) määrä, veren kemiallisen koostumuksen häiriö, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta
- hermostovaurioita käsissä ja jaloissa, kasvohalvaus
- sydämen vajaatoiminta
- verisuonitulehdus, myös iho-oireita aiheuttava
- hengityksen vajaatoiminta
- suoliston seinämän vaurio (perforaatio)
- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- immunuaisten vajaatoiminta
- vaikea näönmenetys.

Tuntemattomat (näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tiedetä)

- veren valkosolujen viivästynyt väheneminen
- infuusion jälkeinen verihutaleiden väheneminen, joka voi korjautua, mutta voi harvoissa tapauksissa olla kuolemaan johtava
- kuulonmenetys, muiden aistien menetys.

## **b) Jos saat hoitoa granulomatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot, kuten rintakehän infektiot, virtsatietulehdukset (kipua virtsaamisen yhteydessä), vilustumiset ja herpesinfektiot

- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmaantua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- ripuli
- yskä tai hengenahdistus
- nenäverenvuoto
- kohonnut verenpaine
- nivel- tai selkäkipu
- lihasnykäykset tai vapina
- huimauksen tunne
- vapina (tärinä, usein käsissä)
- univaikeudet (unettomuus)
- käsien tai nilkkojen turpoaminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- ruoansulatusvaivat
- ummetus
- ihottuma, mukaan lukien akne tai läiskät ihosta
- punastelu tai ihon punoitus
- nenän tukkoisuus
- kireät tai kipeät lihakset
- lihassärky tai käsien tai jalkojen kipu
- pieni veren punasolunäärä (anemia)
- pieni verihiutaleläärä
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- sydämen rytmin muutokset tai sydämen sykkeen nopeutuminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- B-hepatiitti-infektion uusiutuminen

Rituzena saattaa myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä.

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Rituzenan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektio-pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### Mitä Rituzena sisältää

- Rituzenan vaikuttava aine on rituksimabi. Injektiopullo sisältää 500 mg rituksimabia (10 mg/ml). Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg rituksimabia.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, trinatriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rituzena on kirkas, väritön liuos, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa infuusiokonsentraattina liuosta varten. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate, Bridgend, CF31 3RT, Iso-Britannia

ja

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### België/Belgique/Belgie

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

### България

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

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

### Eesti

### Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

### Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

### Magyarország

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

### Malta

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

### Nederland

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

### Norge

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**  
BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

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

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

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

**Ireland**  
Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**  
EGIS Pharmaceuticals B. C. reģistrācija Latvijā  
Tel: +371 67613859

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

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

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

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

**România**  
Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**  
OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 51 29 22

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

**Suomi/Finland**  
Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**  
Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**  
NAPP Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 1223 424444

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.