

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Truxima 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Truxima 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Truxima 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Jokainen millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.
Jokainen 10 mL:n injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia.

Truxima 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Jokainen millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.
Jokainen 50 mL:n injektiopullo sisältää 500 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 solususpensioviljelmässä ja puhdistettu affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtotekniikalla. Valmistusprosessiin kuuluu erityisiä virusten inaktivaatio- ja poistotoimenpiteitä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Polysorbaatit
Jokainen 10 ml:n injektiopullo sisältää 7 mg polysorbaatti 80:tä.
Jokainen 50 ml:n injektiopullo sisältää 35 mg polysorbaatti 80:tä.

Natrium
Jokainen 10 mL:n injektiopullo sisältää natriumia 2,3 mmol (52,6 mg).
Jokainen 50 mL:n injektiopullo sisältää natriumia 11,5 mmol (263,2 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön neste, jonka pH on 6,3–6,8 ja osmolaliteetti on 329–387 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Truxima on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavissa käyttöaiheissa:

Non-Hodgkin-lymfooma (NHL)

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

Truxima-ylläpitohoito on tarkoitettu follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon.

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

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

Truxima on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa pediatriksille potilaille (iältään ≥ 6 kuukaudesta < 18-vuotiaisiin), joilla on aiemmin hoitamaton pitkälle edennyt CD20-positiivinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL), Burkittin lymfooma (BL) / Burkittin leukemia (kypsiä B-solujen akuutti leukemia, BAL) tai Burkitt-tyyppinen lymfooma (BLL).

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Truxima 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 Truxima, tai potilaista, joiden tauti ei ole reagoinut aiempaan Truxima- ja solunsalpaajahoitoon.

Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

Nivelreuma

Truxima on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa aikuispotilaiden vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun muilla tautiprosessia hidastavilla reumalääkkeillä (DMARD), joihin on sisältynyt yksi tai useampi tuumorinekroositekijän (TNF) estäjä, ei ole saatu riittävää hoitovastetta, tai potilas ei siedä niitä.

Truxima-valmisteen on osoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

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

Truxima on tarkoitettu yhdessä glukokortikoidien kanssa pediatriksen potilaiden (≥ 2 vuoden – < 18 vuoden ikäisten) vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) remission induktioon.

Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

Truxima on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Esilääkitys ja estohoito

Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolilla ja difenhydramiinilla, pitää antaa ennen jokaista rituksimabi-infuusiota.

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

Non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville aikuispotilaille, joille annetaan rituksimabia 90 minuutin infuusionopeudella, pitää harkita esilääkitystä glukokortikoideilla, ellei rituksimabia anneta yhdessä glukokortikoideja sisältävien solunsalpaajahoito yhdistelmien kanssa.

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatriksille potilaille pitää antaa esilääkityksenä parasetamolia ja H1-antihistamiinia (= difenhydramiinia tai vastaavaa) 30–60 minuuttia ennen rituksimabi-infuusion aloittamista. Lisäksi annetaan prednisonia taulukon 1 mukaisesti.

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

Nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville potilaille pitää antaa esilääkityksenä 100 mg metyyliiprednisolonia laskimoon 30 minuuttia ennen kunkin rituksimabi-infuusion aloittamista vähentämään infuusioon liittyvien reaktioiden määrää ja vaikeusastetta.

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville aikuispotilaille suositellaan annettavaksi metyyliiprednisolonia 1000 mg:n vuorokausiannoksina 1–3 vuorokauden ajan laskimoon (viimeinen metyyliiprednisoloniannos voidaan antaa samana päivänä, jona ensimmäinen rituksimabi-infuusio annetaan) ennen ensimmäistä rituksimabi-infuusiota. Tämän jälkeen rituksimabi-hoidon aikana ja sen 4 viikon induktiojakson jälkeen annetaan suun kautta prednisonia 1 mg/kg/vrk (enintään 80 mg/vrk, jota pienennetään mahdollisimman nopeasti kliinisen tarpeen mukaan).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville aikuispotilaille suositellaan rituksimabi-hoidon aikana ja sen jälkeen annettavaksi *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian (PJP) estohoitoa tarpeen mukaan paikallisen kliinisen hoitokäytännön mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville pediatriksille potilaille pitää ennen ensimmäistä rituksimabi-infuusiota antaa vaikea-asteisen vaskuliitin oireiden hoitoon metyyliiprednisolonia laskimonsisäisesti kolme vuorokausiannosta 30 mg/kg/vrk (enintään 1 g/vrk). Metyyliiprednisolonin laskimonsisäisiä lisäannoksia voidaan antaa ennen ensimmäistä rituksimabi-infuusiota enintään kolme vuorokausiannosta 30 mg/kg.

Laskimonsisäisesti annetun metyyliiprednisolonin jälkeen potilaille pitää lisäksi antaa suun kautta prednisonia annoksella 1 mg/kg/vrk (enintään 60 mg/vrk). Annosta pienennetään mahdollisimman nopeasti kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 5.1).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville pediatriksille potilaille suositellaan rituksimabi-hoidon aikana ja sen jälkeen annettavaksi *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian (PJP) estohoitoa tarpeen mukaan.

Annostus

Non-Hodgkin-lymfooma

Follikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma

Yhdistelmähoito

Rituksimabi-valmisteen suositeltu aloitusannos solunsalpaajahoidon kanssa follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikaisemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m² jokaisessa syklistä, enintään 8 syklin ajan.

Rituksimabi tulisi antaa jokaisen solunsalpaajasyklin ensimmäisenä päivänä solunsalpaajahoidon mahdollisesti kuuluvan laskimonsisäisen glukokortikoidin annon jälkeen.

Ylläpitohoito

- Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma

Ylläpitoehdossa rituksimabin suositeltu annos potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma ja jotka ovat saaneet vasteen induktihoitoon, on 375 mg/m² joka toinen kuukausi (alkaen kaksi kuukautta induktiohoidon viimeisen annoksen jälkeen), kunnes tauti etenee tai pisimmillään 2 vuoden ajan (yhteensä 12 infuusiota).

- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Ylläpitoehdossa rituksimabin suositeltu annos potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti ja jotka ovat saaneet vasteen induktihoitoon, on 375 mg/m² joka 3. kuukausi (alkaen kolme kuukautta induktiohoidon viimeisen annoksen jälkeen), kunnes tauti etenee tai pisimmillään 2 vuoden ajan (yhteensä 8 infuusiota).

Monoterapia

- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Monoterapiassa suositeltu rituksimabi-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/m² 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 rituksimabi-monoterapiahoitolle, suositusannos on 375 mg/m² annettuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

Aikuisten diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma

Rituksimabia tulisi käyttää yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa. Suositeltu annostus on 375 mg/m² jokaisen kemoterapiasyklin ensimmäisenä päivänä 8 syklin ajan CHOP-hoitoon kuuluvan glukokortikoidin laskimonsisäisen infuusion jälkeen. Suurisoluisen non-Hodgkin-B-solulymfooman hoidossa rituksimabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yhdistelmähoitossa muiden solunsalpaajahoidojen kanssa.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Rituksimabin annosta ei suositella pienennettäväksi. Kun rituksimabia annetaan yhdistelmähoitona solunsalpaajien kanssa, solunsalpaajalääkkeiden yleisiä annosten pienentämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Rituksimabin suositeltu annos solunsalpaajahoidon kanssa aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m² päivänä 0 ensimmäisessä hoitosyklistä. Sen jälkeen suositeltu annos on 500 mg/m² jokaisen seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, yhteensä 6 syklin ajan. Solunsalpaajahoido annetaan rituksimabi-infuusion jälkeen.

Nivelreuma

Rituksimabihoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä. Rituksimabihoitajakso koostuu kahdesta 1000 mg:n laskimonsisäisestä infuusiosta. Suositeltu rituksimabiannostus on 1000 mg infuusiona laskimoon ja sen jälkeen toinen 1000 mg:n laskimonsisäinen infuusio kahden viikon kuluttua.

Toistohoidon tarve tulisi arvioida 24 viikon kuluttua edellisestä hoitajaksosta. Toistohoito on annettava, jos tällöin todetaan taudin aktiivisuutta, muussa tapauksessa toistohoito annetaan kun taudin aktiivisuus palaa.

Saatavilla olevat tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 16–24 viikon kuluessa ensimmäisestä hoitajaksosta. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei havaita näyttöä hoitovasteesta tämän ajan kuluessa.

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

Rituksimabihoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

Remission induktio aikuisilla

Suositeltu rituksimabiannostus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin hoitoon remission induktiossa aikuispotilaille on 375 mg/m² kehon pinta-alan perusteella, joka annetaan infuusiona laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan (yhteensä neljä infuusiota).

Aikuisten ylläpitohoito

Rituksimabilla indusoidun remission ylläpitohoito aikuisille GPA- ja MPA-potilaille aloitetaan aikaisintaan 16 viikon kuluttua viimeisen rituksimabi-infuusion jälkeen.

Muilla hoitokäytännön mukaisilla immunosuppressiivisilla valmisteilla indusoidun remission Ylläpitohoito rituksimabilla aloitetaan remission saavuttamisen jälkeisten 4 viikon aikana.

Rituksimabipitää antaa kahtena 500 mg:n annoksena infuusiona laskimoon kahden viikon välein. Tämän jälkeen annetaan 500 mg:n annos infuusiona laskimoon 6 kuukauden välein. Rituksimabia pitää antaa vähintään 24 kuukauden ajan remission (ei sairauden oireita tai löydöksiä) saavuttamisen jälkeen. Jos potilaalla voi olla tavanomaista suurempi relapsin riski, lääkärin pitää harkita pidempää ylläpitohoitoa rituksimabilla enimmillään 5 vuoteen saakka.

Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

Rituksimabihoitoa saaville potilaille on annettava jokaisen infuusion yhteydessä potilaskortti.

Suositeltu rituksimabiannostus tavallisen pemfiguksen hoitoon on 1000 mg infuusiona laskimoon ja kahden viikon kuluttua toinen 1000 mg:n infuusio laskimoon yhdistelmänä glukokortikoidien kanssa, joiden annosta pienennetään vähitellen.

Ylläpitohoito

500 mg:n ylläpitoannos annetaan infuusiona laskimoon hoitokuukautena 12 ja 18, ja sen jälkeen 6 kuukauden välein tarvittaessa kliinisen arvion perusteella.

Relapsin hoito

Relapsin yhteydessä potilaalle voidaan antaa 1000 mg laskimoon. Terveystenhoitohenkilöstön pitää myös harkita glukokortikoidihoidon aloittamista uudelleen tai annoksen suurentamista kliinisen arvion perusteella.

Seuraavat infuusiot voidaan antaa aikaisintaan 16 viikkoa edellisen infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Ikäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Non-Hodgkin-lymfooma

Pediatrisille potilaille (iältään ≥ 6 kuukaudesta < 18 -vuotiaisiin), jotka sairastavat aiemmin hoitamattomalla pitkälle edennyt CD20-positiivista diffuusia suurisoluisia B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa, rituksimabia pitää antaa yhdistelmänä systeemisen LMB (Lymphoma Malin B) -solunsalpaajahoito-ohjelman kanssa (ks. taulukot 1 ja 2). Suositeltu rituksimabiannostus on 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella infuusiona laskimoon. Rituksimabiannosta ei tarvitse muuttaa muutoin kuin kehon pinta-alan perusteella.

Rituksimabin turvallisuutta ja tehoa ≥ 6 kuukauden – < 18 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin aiemmin hoitamattoman pitkälle edenneen CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, Burkittin lymfooman, Burkittin leukemian ja Burkitt-tyyppisen lymfooman hoidossa. Tietoja on vain rajallisesti saatavilla alle 3-vuotiailla lapsipotilailla. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

Rituksimabia ei saa käyttää vastasyntyneiden ja < 6 kuukauden ikäisten pediatristen potilaiden CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1 Rituksimabiannostus pediatristen potilaiden non-Hodgkin-lymfooman hoidossa

Hoitosykli	Hoitopäivä	Valmisteen antoa koskevat tiedot
Esivaihe (COP)	Rituksimabiaei anneta	-
Induktiojakso 1 (COPADM1)	Päivä -2 (vastaa esivaiheen päivää 6) 1. rituksimabi-infusio	1. induktiojakson aikana annetaan prednisonia osana solunsalpaajahoitoa, ja se pitää antaa ennen rituksimabi-infusiota.
	Päivä 1 2. rituksimabi-infusio	Rituksimabi annetaan 48 tuntia ensimmäisen rituksimabi-infuusion jälkeen.
Induktiojakso 2 (COPADM2)	Päivä -2 3. rituksimabi-infusio	2. induktiojaksossa prednisonia ei anneta rituksimabi-infuusion annon aikana.
	Päivä 1 4. rituksimabi-infusio	Rituksimabi annetaan 48 tuntia kolmannen rituksimabi-infuusion jälkeen.
Konsolidaatiojakso 1 (CYM/CYVE)	Päivä 1 5. rituksimabi-infusio	Prednisonia ei anneta rituksimabi-infuusion annon aikana.
Konsolidaatiojakso 2 (CYM/CYVE)	Päivä 1 6. rituksimabi-infusio	Prednisonia ei anneta rituksimabi-infuusion annon yhteydessä.
Ylläpitojakso 1 (M1)	2. konsolidaatiojakson päivät 25–28 (CYVE) rituksimabia ei anneta	Alkaa kun 2. konsolidaatiojakson (CYVE) jälkeen perifeeriseksi määriksi on korjautunut ANC $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja trombositit $> 100 \times 10^9/\text{l}$
Ylläpitojakso 2 (M2)	1. ylläpitojakson päivä 28 (M1) rituksimabia ei anneta	-

ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä (Absolute Neutrophil Count); COP = syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoni; COPADM = syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoloni, doksorubisiini, metotreksaatti; CYM = sytarabiini (Aracytine, Ara-C), metotreksaatti; CYVE = sytarabiini (Aracytine, Ara-C), veposidi (VP16)

Taulukko 2 Hoitosuunnitelma non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatriksille potilaille: solusalpaajahoitojen ja rituksimabinsamanaikainen käyttö

Hoitosuunnitelma	Potilaan taudin levinneisyysaste	Antoa koskevat tiedot
Ryhmä B	III levinneisyysaste sekä suuri LDH-pitoisuus ($> N \times 2$), IV levinneisyysaste, ei levinnyt keskushermostoon	Esivaiheen jälkeen 4 jaksoa: 2 induktiojaksoa (COPADM) sekä HDMTX 3 g/m ² ja 2 konsolidaatiojaksoa (CYM)
Ryhmä C	Ryhmä C1: Burkittin leukemia ei levinnyt keskushermostoon, IV levinneisyysaste + Burkittin leukemia levinnyt keskushermostoon, mutta ei levinnyt aivo-selkäydinnesteeseen Ryhmä C3: Burkittin leukemia levinnyt aivo-selkäydinnesteeseen, IV levinneisyysaste levinnyt aivo-selkäydinnesteeseen	Esivaiheen jälkeen 6 jaksoa: 2 induktiojaksoa (COPADM) sekä HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolidaatiojaksoa (CYVE) ja 2 ylläpitojaksoa (M1 ja M2)
Seuraava jakso pitää antaa heti, kun verisolumäärä on korjautunut ja potilaan tila sen sallii, lukuun ottamatta ylläpitojaksoja, jotka annetaan 28 päivän välein		
Burkittin leukemia = kypsien B-solujen akuutti leukemia; HDMTX = metotreksaatti suurina annoksina (High-dose Methotrexate); LDH = laktaattidehydrogenaasi (Lactic Acid Dehydrogenase)		

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

Remission induktio

Suosittelut rituksimabiannostus pediatriksien potilaiden vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin remission induktioon on 375 mg/m² kehon pinta-alan perusteella infuusiona laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan.

Rituksimabin turvallisuutta ja tehoa ≥ 2 vuoden – < 18 vuoden ikäisten pediatriksien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin hoidossa.

Rituksimabia ei pidä käyttää alle 2 vuoden ikäisten pediatriksien potilaiden vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon, sillä näillä potilailla immuunivaste yleisiä rokotuksella estettävissä olevia lapsuusiän sairauksia (esim. tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko ja polio) vastaan annettaviin rokotuksiin voi olla riittämätön (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Truxima on tarkoitettu laskimoon.

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

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisen sytokiini-oireyhtymän ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4). Infuusio on heti keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee oireita vakavasta reaktiosta, etenkin jos esiinŕtyy 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 infuusioon 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 rituksimabiannokset voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/tunti. Infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 100 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Pediatriset potilaat – non-Hodgkin-lymfooma

Ensimmäinen infuusio

Suosittelun aloitusnopeus on 0,5 mg/kg/tunti (korkeintaan 50 mg/tunti). Jos yliherkkyyttä tai infuusioon liittyviä reaktioita ei ilmene, infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 0,5 mg/kg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Seuraavat infuusiot

Seuraavat rituksimabiannokset voidaan aloittaa nopeudella 1 mg/kg/tunti (korkeintaan 50 mg/tunti). Infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 1 mg/kg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Aikuiset potilaat – vain non-Hodgkinin lymfooma (NHL) ja krooninen lymfaattinen leukemia (CLL):

Jos potilaat eivät kokeneet asteen 3 tai 4 infuusioon liittyvää haittatapahtumaa syklin 1 aikana, syklissä 2 voidaan antaa 90 minuutin infuusio glukokortikoideja sisältävän kemoterapian kanssa. Aloita nopeudella 20 % ensimmäisten 30 minuutin aikana annetusta kokonaisannoksesta ja loput 80 % kokonaisannoksesta seuraavan 60 minuutin aikana. Jos 90 minuutin infuusio siedetään syklissä 2, samaa nopeutta voidaan käyttää annettaessa hoito-ohjelman loppuosa (syklin 6 tai 8 kautta). Potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, mukaan lukien rytmihäiriöt, tai aiemmat vakavat infuusioreaktiot minkä tahansa aiemman biologisen hoidon tai rituksimabin johdosta, ei saa antaa nopeampaa infuusiota.

Ainoastaan nivelreuma

Seuraavien infuusioiden vaihtoehtoinen ja nopeampi antotapa

Jos potilaalle ei ole ilmaantunut vakavia infuusioon liittyneitä oireita ensimmäisen tai sen jälkeen tavanomaisella antonopeudella annettujen 1000 mg:n rituksimabi-infuusioiden yhteydessä, toinen ja sitä seuraavat infuusiot voidaan antaa nopeammin käyttämällä samaa pitoisuutta kuin aikaisemmissa infuusioissa (4 mg/mL 250 mL:n tilavuudessa). Infuusio aloitetaan nopeudella 250 mg/tunti ensimmäisen 30 minuutin ajan. Tämän jälkeen infuusionopeus nostetaan 600 mg:aan/tunti seuraavan 90 minuutin ajaksi. Jos potilas sietää nopeamman infuusion, myös seuraavat infuusiot voidaan antaa tällä nopeammalla antotavalla.

Potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten sydämen rytmihäiriöitä, tai joilla on esiintynyt vakavia infuusioreaktioita jonkin aiemmin annetun biologisen lääkehoidon tai rituksimabin yhteydessä, ei saa antaa nopeampaa infuusiota.

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, mikroskooppisessa polyangiitissa ja tavallisessa pemfiguksessa

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, kontrolloimaton sydänsairaus (muut kardiovaskulaariset taudit, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Kaikille rituksimabihoitoa saaville nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville potilaille on annettava rituksimabipotilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä (ks. Liite IIIA, myyntipäällysmerkinnät). Potilaskortti sisältää potilaille tärkeitä turvallisuustietoja, jotka liittyvät infektioiden, mukaan lukien progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), 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, joista potilas itse

ei ole tietoinen.

Jos potilaalle kehittyy PML, rituksimabihoito 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 välittäjäaineiden vapautumiseen. Sytokiinioireyhtymä ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa akuuteista yliherkkyyssreaktioista.

Tällaiset reaktiot, kuten sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysisyndrooma sekä anafylaktiset ja yliherkkyyssreaktiot, 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-infusion 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).

Vakavaan sytokiinioireyhtymään kuuluu vaikea hengenahdistus, johon usein liittyy bronkospasmia ja hypoksiaa. Lisäksi esiintyy kuumetta, vilunväristyksiä, jäykkyyttä, urtikariaa ja angioödeemaa. 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. interstiitelli keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuville. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten yhden tai kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infusion 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 infusio 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 infusion ajan. Lääkärin on harkittava tavallista hitaamman infusionopeuden käyttöä ensimmäisen infusion ajan tai annoksen jakamista kahdelle päivälle ensimmäisen syklin aikana ja myös seuraavien syklien aikana, jos veren lymfosyytimäärä 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-infusio keskeytetään ja potilaalle annetaan antipyreettistä lääkettä, antihistamiinia sekä joskus tarvittaessa happa, natriumkloridiliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Vakavien reaktioiden varalta, ks. edellä mainittu sytokiinioireyhtymä.

Anafylaktisia ja muita yliherkkyyssreaktioita on raportoitu proteiinien laskimonsisäisen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiinireaktion kohdalla, todelliset yliherkkyyssreaktiot useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyyssreaktion 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 sytokiinireaktion kliinisiltä oireilta (kuvattu edellä). Yliherkkyyteen liittyviä oireita on raportoitu harvemmin kuin sytokiinireaktion 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 verenpainelääkityksestä 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 rituksimabia ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa rituksimabihoitoa 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. Rituksimabia 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 verenkuvaa 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). Rituksimabihoitoa 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 refraktorisista kroonisista 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.

Enteroviraalista meningoencefaliittia, myös fataalia, on raportoitu rituksimabi-annostelun jälkeen.

Infektioita koskeva virheellinen negatiivinen serologinen testitulos

Koska serologiset testit voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia, vaihtoehtoisia diagnosointityökaluja on harkittava potilaille, joilla on harvinaiseen infektiotautiin viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

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 aikuisilla potilailla, 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-kertainen 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 rituksimabihoidon 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-valmisteseen, hoito on lopetettava.

Pediatriset potilaat

Tietoja on vain rajallisesti saatavilla alle 3-vuotiailla lapsipotilailla. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

Nivelreuma, granulomatoottinen polyangiitti (GPA), mikroskooppinen polyangiitti (MPA) ja tavallinen pemfigus

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

Rituksimabia voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat liittyä sytokiiniinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen.

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, natriumkloridiliuosta 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.

Yliherkkyyssreaktion 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 ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut infuusioon liittyneet reaktiot olivat yhdenmukaisia granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta 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 rituksimabia 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). Rituksimabia 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 infekioon viittaavia merkkejä tai oireita, potilas on tutkittava viipymättä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ennen seuraavan rituksimabihoitojakson antamista potilaan tila on arvioitava uudelleen mahdollisen infektioriskin 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.

Enteroviraalista meningoencefaliittia, myös fataalia, on raportoitu rituksimabi-annostelun jälkeen.

Infektioita koskeva virheellinen negatiivinen serologinen testitulos

Koska serologiset testit voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia, vaihtoehtoisia diagnosointityökaluja on harkittava potilaille, joilla on harvinaiseen infektioautiini viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

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 rituksimabihoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkärinä 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 pitää tarkistaa potilaan rokotusstatus, ja potilaan pitää saattaa kaikki rokotuksensa ajan tasalle voimassa olevan rokotusohjeistuksen mukaisesti, jos mahdollista. 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.

Rituksimabihoitoa 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 metotreksaattilla hoidetuilla potilailla (39 %) kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (42 %). Kuusi kuukautta rituksimabihoidon 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 tarpeellista 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

infektioon viittaavien merkkien varalta, jos biologisia ja/tai tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD) käytetään rituksimabi-hoidon jälkeen.

Maligniteetit

Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet voivat lisätä maligniteettien riskiä. Saatavilla olevat tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että rituksimabin käyttö autoimmuunisairauksien hoidossa lisäisi maligniteettien riskiä verrattuna jo olemassa olevaan autoimmuuniperussairauksiin liittyvään maligniteettien riskiin.

Apuaineet

Polysorbaatit Tämä lääke sisältää 7 mg polysorbaatti 80:tä (E433) 10 ml:n injektioapullossa ja 35 mg polysorbaatti 80:tä (E433) 50 ml:n injektioapullossa, mikä vastaa 0,7 mg/ml (10 ml:n injektiopullo) tai 3,5 mg/ml (50 ml:n injektiopullo). Polysorbaatit voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (eli 52,6 mg) natriumia per 10 mL:n injektiopullo ja 11,5 mmol (eli 263,2 mg) natriumia per 50 mL:n injektiopullo, joka vastaa 2,6 %:a (10 mL:n injektiopullo) ja 13,2 %:a (50 mL:n injektiopullo) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä hetkellä rituksimabi-valmisteen ja muiden lääkeaineiden mahdollisista interaktioista on rajallisesti tietoa.

KLL-potilailla samanaikainen rituksimabihoito ei näyttänyt vaikuttavan fludarabiinin tai syklofosamidin farmakokinetiikkaan. Hoito fludarabiinilla ja syklofosamidilla ei myöskään aiheuttanut selvää vaikutusta rituksimabin farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen metotreksaattihoito ei vaikuttanut rituksimabin farmakokinetiikkaan nivelreumapotilailla.

Potilaat, joilla on humaani vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai lääkevasta-aineita (ADA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyyssreaktioita, kun heille annetaan diagnostista tai terapeutista monoklonaalista vasta-ainetta.

283 nivelreumapotilasta sai jatkohoitoa biologisella DMARDilla rituksimabihoidon jälkeen. Näillä potilailla kliinisesti merkittävien infektioiden määrä oli 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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy

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-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävää, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solumäärän 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

Vähäiset tiedot rituksimabin erittymisestä rintamaitoon viittavat siihen, että rituksimabin pitoisuudet rintamaidossa ovat hyvin pienet (lapsen saama suhteellinen annos alle 0,4 %). Muutamien rintaruokittujen vauvojen jatkoseurannassa huomattiin normaalia kasvua ja kehitystä 2 ikävuoteen asti. Koska nämä tiedot ovat rajalliset ja pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat edelleen tuntemattomia, imettämistä ei suositella rituksimabihoidon aikana eikä mieluiten 6 kuukauteen rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rituksimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kokemukset aikuisten non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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 bakteeri- 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 raportoituksiin 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 3). Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa yleisyyssluokassa haittavaikutukset on esitetty

haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Taulukko 3 Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat rituksimabia monoterapiana/ylläpitohoitona tai yhdistettynä solunsalpaajiin

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Bakteeri-infektio, virusinfektio, *keuhkoputken -tulehdus	Verenmyrkytys, *keuhkokuume, *kuumeinen infektio, *herpes zoster, *hengitystie-infektio, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, *akuutti keuhkoputken tulehdus, *sivuontelotulehdus, B-hepatiitti ¹		Vakava virusinfektio ² , <i>pneumocystis jiroveci</i> -infektio	PML	Enteroviraalinen meningo-encefaliitti ^{2,3}
Veri ja imukudos	Neutropenia, leukopenia, *kuumeinen neutropenia, *trombosytopenia	Anemia, *pansytopenia, *granulosytopenia	Koagulaatiohäiriö, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasoissa ⁴	Viivästynyt neutropenia ⁴
Immuunijärjestelmä	Infuusioon liittyvät reaktiot ⁴ , angioödeema	Yliherkkyys		Anafylaksia	Tuumorilyysi-syndrooma, sytokiinioireyhtymä ⁵ , seerumitauti	Infuusioon liittyvä akuutti palautuva trombosytopenia ⁵
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia, painonlasku, perifeerinen ödeema, kasvoödeema, kohonnut LDH, hypokalsemia				
Psykkiset häiriöt			Depressio, hermostuneisuus			
Hermosto		Parestesia, hypoestesia, agitaatio, unettomuus, vasodilataatio, huimaus, ahdistuneisuus	Dysgeusia		Perifeerinen neuropatia, kasvohermo-halvaus ⁶	Kraniaalinen neuropatia, muiden aistien menetys ⁶
Silmät		Kyynelnesteen erityshäiriö, konjunktiviitti			Vaikea näönmenetys ⁶	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetys ⁶

Sydän		*Sydäninfarkti ^{5,7} , arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	*Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventriku- laarinen takykardia, +ventrikulaari- nen takykardia, +angina, +sydänlihas- iskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt ^{5,7}	Sydämen vajaatoiminta ^{5,7}	
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosyto- klastinen vaskuliitti	
Hengityselimet , rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi ⁵ , hengityselin- sairaus , rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁸	Hengitysvaje ⁵	Keuhko- infilitraatit
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi	Oksentaminen, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, niealuärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatus- kanavan perforaatio ⁸	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, +alopesia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, +iho- oireet			Vaikea rakkulainen ihoreaktio, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaali- nen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) ⁸	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten vajaatoiminta ⁵	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilun- väristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointisuus, vilustumisen kaltaiset oireet, +uupumus, +vilunväristykset, +usean elimen toimintavajaus ⁵	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.

¹ Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktoris tauti

² Katso myös kohta Infektiot edempänä.

³ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

⁴ Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset edempänä.

⁵ Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot edempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.

⁶ Kraniaaliseen neuropatiaan viittaavat signaalit ja oireet, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

⁷ Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoksista solunsalpaajahoidoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.

⁸ Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän rituksimabihaarassa verrattuna kontrolloihaaraan: hematotoksisuus, neutropeeninen infektio, virtsatietulehdus, aistihäiriöt, kuume.

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 trombositopeniaa. Seuraavien raportoitujen haittavaikutusten yleisyys on vähäinen tai tuntematon: olemassa olevien sydänsairauksien paheneminen (esim. angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta), sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, eteisvärinä), keuhkoödeema, usean elimen toiminnanvajaumus, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioreyhtymä, munuaisten vajaatoiminta ja hengitysvaje. Seuraavilla infuusiokerroilla infuusioon liittyvien oireiden esiintyvyys väheni selvästi ja niitä havaittiin < 1 %:lla potilaista kahdeksanteen rituksimabihoitosykliin mennessä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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 rituksimabi-ylläpitohoitoa (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 hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, vesirokkovirus ja *herpes simplex* -virus), JC-viruksen (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, PML), enteroviruksen (meningoencefaliitti) ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4). 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 refraktorista 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, Kaposin 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 %, anemias 1,1 % ja trombositopeniaa 1,7 %. Rituximabin ylläpito-hoidossa (pisimmillään 2 vuotta) asteiden 3 ja 4 leukopeniaa ja neutropeniaa raportointiin 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 solunsalpaajahoidon: 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-infuusion 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 perustasolle 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. Infuusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiä (mukaan lukien ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takykardia) ja angina pectorista raportoitiin. Ylläpito-hoidossa 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 potilasta, 6,9 %) verrattuna CHOP-ryhmään (3 potilasta, 1,5 %). Kaikki edellä mainitut sydämen rytmihäiriöt tapahtuivat joko rituksimabi-infuusion 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 keuhkotautitapauksia (joskus kuolemaan johtavia) on raportoitu.

Neurologiset häiriöt

Hoitojakson aikana (hoidon induktiovaihe, joka oli enintään kahdeksan hoitosyklin R-CHOP-hoito) R-CHOP-ryhmästä neljä potilasta (2 %), joilla kaikilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, sai tromboembolisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboembolisten haittatapahtumien esiintyvyydessä ei havaittu eroa hoitoryhmien välillä. Sitä vastoin kolme potilasta (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 solusalpaajahoido.

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 solunsalpaajahoidon kanssa.

IgG-pitoisuus

Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä ylläpito-hoidossa 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 hoitojakson 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 pediatriasilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatriasille 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.

Erityisryhmien potilaat – rituksimabimonoterapia

Iäkkäät (≥ 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 (25,6 % vs. 15,4 %). Haittavaikutusten kaikkien asteiden esiintyvyys oli samanlainen näissä kahdessa ryhmässä.

Uusintahoido

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

Erityisryhmien potilaat – rituksimabi-yhdistelmähoito

Iäkkäät (≥ 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.

Kokemukset pediatrien potilaiden diffuusista suurisoluisesta B-solulymfoomasta, Burkittin lymfoomasta, Burkittin leukemiasta ja Burkitt-tyyppisestä lymfoomasta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa tutkittiin LMB-solunsalpaajahoitoa (Lymphome Malin B) yhdessä rituksimabin kanssa ja ilman rituksimabia pediatriisilla potilailla (ikä ≥ 6 kuukaudesta < 18 vuoteen), jotka sairastivat aiemmin hoitamattomaa pitkälle edennyt CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa.

Yhteensä 309 pediatriasta potilasta sai rituksimabihoitoa ja otettiin mukaan turvallisuusanalyysin potilasjoukkoon. Pediatriiset potilaat satunnaistettiin LMB-solunsalpaajahaaraan, jossa potilaat saivat myös rituksimabia, tai otettiin mukaan tutkimuksen yksihaaraiseen osaan, jossa potilaille annettiin rituksimabi-annoksia 375 mg/m^2 kehon pinta-alan mukaan, ja he saivat yhteensä kuusi rituksimabi-infuusiota laskimoon (kaksi infuusiota kummassakin kahdesta induktiojaksosta ja yksi infuusio LMB-hoito-ohjelman kummassakin kahdesta konsolidaatiojaksosta).

Aiemmin hoitamattomaa pitkälle edennyt CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatriisilla potilailla (ikä ≥ 6 kuukaudesta < 18 vuoteen) rituksimabin turvallisuusprofiili oli tyypiltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan yleisesti yhdenmukainen non-Hodgkin-leukemiaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien aikuisten potilaiden tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Rituksimabin lisääminen solunsalpaajahoitoon johti joidenkin tapahtumien, kuten infektioiden (mukaan lukien sepsis), lisääntyneeseen riskiin verrattuna pelkkään solunsalpaajahoidon.

Kokemukset nivelreumasta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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 hoitojakson, ja seuranta-ajan pituus vaihteli 6 kuukaudesta yli 5 vuoteen. Noin 2400 potilasta sai kaksi tai useampia hoitojaksoja ja yli 1000 potilasta sai viisi tai useampia hoitojaksoja. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyt turvallisuustiedot vastasivat odotettua, rituksimabin kliinisissä tutkimuksissa havaittua haittavaikutusprofiilia (ks. kohta 4.4).

Potilaat saivat $2 \times 1000 \text{ mg}$ 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

Haittavaikutukset on listattu taulukossa 4. Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/10\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). 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 hoitajakson 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 4 Yhteenvedo haittavaikutuksista nivelreumapotilailla, jotka saivat rituksimabia kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Ylempien hengitysteiden tulehdus, virtsatietulehdukset	Keuhkoputkentulehdus, sivuontelotulehdus, maha-suolitaulehdus, jalkasila			PML, B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista	Vakava virusinfektio ¹ , entero-viraalinen meningo-enkefaliitti ²
Veri ja imukudos		Neutropenia ³		Viivästynyt neutropenia ³	Seerumitaudin kaltaiset reaktiot	
Immuunijärjestelmä	⁵ Infuusioon liittyvät reaktiot (hypertensio, pahoinvointi, ihottuma, kuume, kutina, urtikaria, kurkun ärsytys, kuumat aallot, hypotensio, nuha, vilunväristykset, takykardia, uupumus, suun ja nielun kipu, perifeerinen ödeema, eryteema)		^{5*} Infuusioon liittyvät reaktiot (yleistynyt ödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, kurkunpään turvotus, angioödeema, yleistynyt kutina, anafylaksi, anafylaksin kaltainen reaktio)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkolesterolemia				
Psykkiset häiriöt		Masennus, ahdistuneisuus				
Hermosto	Päänsärky	Parestesia, migreeni, huimaus, iskias				
Sydän				Angina pectoris, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti	Eteislepatus	
Ruoansulatuselimi		Dyspepsia, ripuli, gastroesofageaalinen refluksi, suun haavauma, ylävatsakipu				
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁷	

MedDRA- elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky/lihaskipu, nivelrikko, bursiitti				
Tutkimukset	IgM-tasojen lasku ⁶	IgG-tasojen lasku ⁶				

¹ Katso myös kohta infektiot alempana.

² Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

³ Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin, jotka on kerätty kliinisten tutkimusten rutiininomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

⁴ Esiintymistiheys perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuu tietoon.

⁵ 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.

⁶ Mukaan luettu havainnot, jotka on kerätty rutiininomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

⁷ Mukaan luettu fataalit tapaukset

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.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Yleisin haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa ilmeni rituksimabi-infuusion yhteydessä oli infuusioon liittyvät reaktiot (ks. taulukko 4). 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 infuusioiden 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 kolmannesta hoitajaksoista 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 kliinisissä tutkimuksissa oli rituksimabihoitoa saaneilla potilailla noin 94 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Infektiot olivat lähinnä lieviä tai kohtalaisia ja ilmenivät useimmiten ylempien hengitysteiden infektioina ja virtsatieinfektioina. Vakavia tai laskimonsisäisiä antibiootteja vaativia infektioita oli noin 4 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Vakavien infektioiden määrä ei noussut merkittävästi rituksimabin toistohoitujen jälkeen. Alempien hengitysteiden tulehduksia (myös keuhkokuume) on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa rituksimabihaaroissa saman verran kuin vertailuhaaroissa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia virusinfektioita rituksimabilla hoidetuilla nivelreumapotilailla.

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, kouristuskohaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituhiin tapauksiin liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoito.

Neutropenia

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

Kliinisten tutkimusten plasebokontrolloidussa vaiheessa vaikea neutropenia kehittyi 0,94 %:lle (13/1 382) 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 infektiota.

Iho- ja ihonalainen kudokset

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.

Kokemukset granulomatoottisesta polyangiitista (GPA) ja mikroskooppisesta polyangiitista (MPA)

Remission induktio aikuisilla (GPA/MPA-tutkimus 1)

99 aikuispotilasta sai GPA/MPA-tutkimuksessa 1 rituksimabihoitoa (375 mg/m² kerran viikossa 4 viikon ajan) ja glukokortikoideja granulomatoottisen polyangiitin (GPA) ja mikroskooppisen

polyangiitin (MPA) remission induktioon (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutustaulukko

Kaikkien taulukossa 5 lueteltujen haittavaikutusten ilmaantuvuus rituksimabiryhmässä oli $\geq 5\%$. Esiintymistiheys oli suurempi kuin vertailuryhmässä.

Taulukko 5 GPA/MPA-tutkimuksessa 1 kuuden kuukauden hoidon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset, joita esiintyi $\geq 5\%$:lla rituksimabihoitoa saaneista aikuispotilaista ja (rituksimabi n=99, suurempi esiintymistiheyskuin vertailuryhmässä) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys
Haittavaikutus	
Infektiot	
Virtsatietulehdukset	7 %
Keuhkoputkentulehdus	5 %
<i>Herpes zoster</i> -infektio	5 %
Nasofaryngiitti	5 %
Vakava virusinfektio ^{1,2}	tuntematon
Enteroviraalinen meningoencefaliitti ¹	tuntematon
Veri ja imukudos	
Trombosytopenia	7 %
Immuunijärjestelmä	
Sytokiinioireyhtymä	5 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyperkalemia	5 %
Psyykkiset häiriöt	
Unettomuus	14 %
Hermosto	
Huimaus	10 %
Vapina	10 %
Verisuonisto	
Hypertensio	12 %
Punastelu	5 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	12 %
Hengenahdistus	11 %
Nenäverenvuoto	11 %
Nenän tukkoisuus	6 %
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	18 %
Dyspepsia	6 %
Ummetus	5 %
Iho ja ihonalainen kudos	
Akne	7 %
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihasspasmit	18 %
Nivelsärky	15 %
Selkäkipu	10 %
Lihasteikkous	5 %
Tuki- ja liikuntaelimestön kipu	5 %
Raajakipu	5 %

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys
Haittavaikutus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Perifeerinen ödeema	16 %
Tutkimukset	
Alentunut hemoglobiinipitoisuus	6 %

¹ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

² Katso myös kohta infektiot alempana.

Aikuisten ylläpitohoito (GPA/MPA-tutkimus 2)

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 yhteensä 57 aikuispotilasta, joilla oli vaikea-asteinen, aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti, sai rituksimabihoitoa remission ylläpitoon (ks. kohta 5.1).

Taulukko 6 GPA/MPA-tutkimuksessa 2 havaitut haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 5 %:lla rituksimabia saaneista aikuispotilaista (rituksimabi n=57) ja suuremmalla esiintymistiheydellä kuin vertailuryhmässä tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

MedDra-elinjärjestelmä	Rituksimabi (n = 57)
Haittavaikutus	
Infektiot	
Keuhkoputkentulehdus	14 %
Nuha	5 %
Vakava virusinfektio ^{1, 2}	tuntematon
Enteroviraalinen meningoencefaliitti ¹	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kuume	9 %
Influenssan kaltainen sairaus	5 %
Perifeerinen ödeema	5 %
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	7 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hengenahdistus	9 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Infuusioon liittyvät reaktiot ¹	12 %

¹ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

² Katso myös kohta infektiot alempana.

³ Tiedot infuusioon liittyvistä reaktioista esitetään kohdassa Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

Kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen rituksimabia autoimmuunisairauksien, mukaan lukien granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin, hoidossa havaitun vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa. Kaikkiaan 4 %:lle rituksimabihoitoaaran potilaista ilmaantui hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Suurin osa rituksimabihoitoaaran esiintyneistä haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Rituksimabihoitoaaran potilaat eivät kokeneet kuolemaan johtaneita haittatapahtumia.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksiksi katsottuja tapahtumia olivat infuusioon liittyneet reaktiot ja infektiot.

Pitkäaikaisseuranta (GPA/MPA-tutkimus 3) Pitkäkestoisessa havainnoivassa turvallisuustutkimuksessa

97 potilasta, jotka sairastivat granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia, sai rituksimabihoitoa (keskimäärin 8 infuusiota [vaihteluväli 1–28]) enimmillään 4 vuoden ajan lääkäriinsä hoitokäytännön ja harkinnan mukaan. Kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen nivelreuman sekä granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin rituksimabihoidossa vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa, eikä uusia haittavaikutuksia raportoitu.

Pediatriset potilaat

Avoin yhden haaran tutkimus tehtiin 25 pediatrisella potilaalla, joilla oli vaikea, aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti. Koko tutkimusjakso koostui 6 kuukauden remission induktiovaiheesta ja vähintään 18 kuukauden pituisesta seurantavaiheesta enintään 4,5 vuoteen saakka. Rituksimabi-valmistetta annettiin seurantavaiheen aikana tutkijan harkinnan mukaan (25 potilaasta 17 potilasta sai rituksimabi-lisähoitoa). Samanaikainen hoito muilla immunosuppressiivisilla valmisteilla oli sallittua (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutuksiksi katsottiin ne haittatapahtumat, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 10 %. Näitä olivat infektiot (17 potilaalla [68 %] remission induktiovaiheessa, 23 potilaalla [92 %] koko tutkimusjakson aikana), infuusioon liittyvät reaktiot (15 potilaalla [60 %] remission induktiovaiheessa, 17 potilaalla [68 %] koko tutkimusjakson aikana) ja pahoinvointi (4 potilaalla [16 %] remission induktiovaiheessa, 5 potilaalla [20 %] koko tutkimusjakson aikana).

Rituksimabin turvallisuusprofiili oli koko tutkimusjakson aikana yhdenmukainen remission induktiovaiheen aikana raportoidun turvallisuusprofiilin kanssa.

Rituksimabin turvallisuusprofiili granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla oli tyypiltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan yhdenmukainen aikuispotilaiden autoimmuunitauteihin liittyvien hyväksytyjen käyttöaiheiden tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (mukaan lukien aikuisten granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

GPA/MPA-tutkimuksessa 1 (remission induktiota koskeva tutkimus aikuisilla) infuusioon liittyviksi reaktioiksi määriteltiin mikä tahansa haittatapahtuma, joka esiintyi 24 tunnin kuluessa infuusiosta ja joka tutkijalääkäriin arvion mukaan liittyi infuusioon potilasjoukossa, jossa selvitettiin valmisteen turvallisuutta. Niistä 99 potilaasta, jotka saivat rituksimabihoitoa, 12:lla (12 %) 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.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 (ylläpitohoitotutkimus aikuisilla) 57 rituksimabihoitohaaran potilaasta 7 potilaalle (12 %) ilmaantui vähintään yksi infuusioon liittynyt reaktio. Infuusioon liittyneiden reaktioiden oireiden ilmaantuvuus oli suurin ensimmäisen infuusion aikana tai jälkeen (9 %) ja väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä (< 4 %). Kaikki infuusioon liittyneet reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita, ja valtaosan niistä raportoitiin koskeneen elinjärjestelmiä Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina sekä Iho ja ihonalainen kudos.

Kliinisessä tutkimuksessa, joka koski granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavia pediatrisia potilaita, raportoidut infuusioon liittyneet reaktiot todettiin pääasiassa ensimmäisen infuusion yhteydessä (8 potilaalla [32 %]), ja ne vähenivät ajan mittaan rituksimabi-infusioiden lukumäärän myötä (20 %:lla toisen infuusion yhteydessä, 12 %:lla kolmannen infuusion yhteydessä ja 8 %:lla neljännen infuusion yhteydessä). Remission induktiovaiheen aikana infuusioon liittyneen reaktion yleisimmät raportoidut oireet olivat päänsärky, ihottuma, nuha ja kuume (kutakin oiretta 8 %:lla potilaista). Infuusioon liittyvien reaktioiden havaitut oireet olivat samankaltaisia kuin rituksimabihoitoa saaneilla granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuispotilailla. Valtaosa infuusioon liittyvistä reaktioista oli asteen 1 ja asteen 2

tapahtumia, kaksi oli ei-vakavia asteen 3 infuusioon liittyviä reaktioita. Asteen 4 tai 5 infuusioon liittyviä reaktioita ei raportoitu. Yhdellä potilaalla raportoitiin yksi vakava asteen 2 infuusioon liittyvä reaktio (yleistynyt edeema, joka hävisi hoidon avulla) (ks. kohta 4.4).

Infektiot

Infektioiden kokonaisesiintyvyys GPA/MPA-tutkimuksessa 1 jossa oli mukana 99 vaikeaa granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavaa aikuispotilasta, 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 infektiota, *herpes zoster* -infektioita ja virtsatietulehduksia.

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

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 infektiota ilmaantui 30 potilaalle rituksimabihoitoaaran 57 potilaasta (53 %). Kaikkien vaikeusasteiden infektioiden ilmaantuvuus oli hoitoaarojen välillä samankaltainen. Infektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Yleisimpiä infektiota rituksimabihoitoaaras-
sassa olivat ylempien hengitysteiden infektiot, gastroenteriitti, virtsatieinfektiot ja vyöruusu (*herpes zoster*). Vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli kummassakin hoitoaaras-
sassa samankaltainen (noin 12 %). Rituksimabiryhmässä yleisimmin raportoitu vakava infektio oli lievä tai keskivaikea keuhkoputkentulehdus.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana vaikeaa, aktiivista granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavia pediatria potilaita, 91 % raportoiduista infektiosta ei ollut vakavia, ja 90 % niistä oli lieviä tai keskivaikeita.

Yleisimmät infektiot koko jakson aikana olivat ylähengitystieinfektiot (48 %), influenssa (24 %), konjunktiviitti (20 %), nasofaryngiitti (20 %), alahengitystieinfektiot (16 %), sinuiitti (16 %), virusperäiset ylähengitystieinfektiot (16 %), korvainfektio (12 %), gastroenteriitti (12 %), faryngiitti (12 %), virtsatieinfektio (12 %). Vakavia infektiota raportoitiin 7 potilaalla (28 %), jolloin yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat influenssa (2 potilaalla [8 %]) ja alahengitystieinfektiot (2 potilaalla [8 %]).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia virusinfektioita rituksimabilla hoidetuilla GPA/MPA-potilailla.

Maligniteetit

Maligniteettien ilmaantuvuus GPA/MPA-tutkimuksessa 1 rituksimabihoitoa saaneilla potilailla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli 2,00 tapausta 100 potilasvuotta kohti tutkimuksen yleisenä päättymispäivänä (kun viimeisen potilaan seurantajakso päättyi). Syöpien ilmaantuvuus vaikuttaa vakioitujen ilmaantuvuussuhteiden perusteella olevan samankaltainen kuin aiemmin on raportoitu ANC-vasta-aineisiin liittyvää vaskuliittia sairastavilla potilailla.

Pediatriassa potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei raportoitu maligniteetteja, kun seurannan kesto oli enintään 54 kuukautta.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

GPA/MPA-tutkimuksessa 1 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 leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohotukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota.

PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituhiin 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 pediatriasilla ja aikuispotilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus normaalin viitealueen alapuolella).

Rituksimabihoitoa GPA/MPA-tutkimuksessa 1 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). Kaikkien infektioiden ja vakavien infektioiden esiintyvyys ei suurentunut IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuuden pienenemisen jälkeen.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 näiden kahden hoitohaaran välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja. Tutkimuksen aikana ei myöskään havaittu kokonaisimmunoglobuliinin, IgG:n, IgM:n tai IgA:n pitoisuuksien pienenemistä.

Pediatriasilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa koko tutkimusjakson aikana kaikkiaan 25 potilaasta 3 potilasta (12 %) raportoi hypogammaglobulinemiatapahtuman, 18 potilaalla (72 %) oli pitkään (määritelty viitearvojen alarajaa pienemmäksi Ig-pitoisuudeksi vähintään 4 kuukauden ajan) pieni IgG-pitoisuus (näistä 15 potilaalla oli pitkään myös pieni IgM-pitoisuus). Kolme potilasta sai hoitona laskimoon annettavaa immunoglobuliinia (IV-IG). Rajallisen tiedon perusteella ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä siitä, johtaako pitkäaikaiset pienet IgG- ja IgM-pitoisuudet vakavien infektioiden suurentuneeseen riskiin näillä potilailla. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatriasille potilaille eivät ole tiedossa.

Neutropenia

Rituksimabihoitoa GPA/MPA-tutkimuksessa 1 saaneista granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavista potilaista 24 %:lle rituksimabiryhmän potilaista (yksi hoitajakso) ja 23 %:lle syklofosfamidiryhmän potilaista kehittyi CTC-luokituksen mukainen asteen 3 tai vaikeampiasteinen neutropenia. Neutropeniaan ei havaittu rituksimabihoitoa saaneilla potilailla liittyneen vakavien infektioiden lisääntymistä.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 kaikkien vaikeusasteiden neutropenian ilmaantuvuus oli rituksimabihoitoa saaneilla potilailla 0 % verrattuna 5 %:iin atsatiopriinihoitoa saaneilla potilailla.

Iho- ja ihonalainen kudος

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

Kokemukset tavallisesta pemfiguksesta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto PV-tutkimuksesta 1 (tutkimus ML22196) ja PV-tutkimuksesta 2 (tutkimus WA29330)

Rituksimabia ja lyhytaikaisesti pieninä annoksina käytetyn glukokortikoidihoidon yhdistelmän turvallisuusprofiilia tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden hoidossa tutkittiin faasin 3, satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa pemfigusta sairastavilla potilailla, joista 38 tavallista pemfigusta (PV) sairastavaa potilasta satunnaistettiin rituksimabiryhmään (PV-tutkimus 1). Rituksimabiryhmään satunnaistetut potilaat saivat aloitusannoksena 1000 mg

laskimoon 1. tutkimuspäivänä ja toisen 1000 mg:n annoksen laskimoon 15. tutkimuspäivänä. 500 mg:n ylläpitoannoksia annettiin laskimoon kuukausina 12 ja 18. Relapsin yhteydessä potilaille voitiin antaa 1000 mg laskimoon (ks. kohta 5.1).

PV-tutkimus 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislumevalmisteella toteutettu ja vaikuttavaan aineeseen vertaileva monikeskustutkimus, jossa rituksimabia tehoa ja turvallisuutta verrattiin mykofenolaattimofetiiliin (MMF) keskivaikeaa tai vaikeaa tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat suun kautta otettavia kortikosteroideja. 67 tavallista pemfigusta sairastavaa potilasta sai rituksimabihoitoa (aluksi 1000 mg laskimoon tutkimuspäivänä 1 ja toinen 1000 mg:n annos laskimoon tutkimuspäivänä 15 viikkoina 24 ja 26 toistettuina) enintään 52 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

Rituksimabi-valmisteen turvallisuusprofiili tavallisen pemfiguksen hoidossa oli yhdenmukainen muiden autoimmuunitauteja koskevien hyväksyttyjen käyttöaiheiden varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa.

PV-tutkimusten 1 ja 2 haittavaikutustaulukko

Taulukossa 7 esitetään haittavaikutukset PV-tutkimuksissa 1 ja 2. PV-tutkimuksessa 1 haittavaikutuksiksi määriteltiin haittatapahtumat, joita esiintyi ≥ 5 %:lla rituksimabia tavallisen pemfiguksen hoitoon saaneista potilaista ja joiden ilmaantuvuudessa oli ≥ 2 %:n absoluuttinen ero rituksimabihoitoa saaneen ryhmän ja tavanomaisia prednisoniannoksia saaneen ryhmän välillä kuukauteen 24 saakka. Yksikään PV-tutkimuksen 1 potilas ei lopettanut hoitoa haittavaikutusten vuoksi. PV-tutkimuksessa 2 haittavaikutuksiksi määriteltiin haittatapahtumat, joita esiintyi ≥ 5 %:lla potilaista rituksimabihaarassa ja joiden arvioitiin liittyneen lääkitykseen.

Taulukko 7 Haittavaikutukset PV tutkimuksessa 1 (kuukauteen 24 saakka) ja PV-tutkimuksessa 2 (viikkoon 52 saakka) rituksimabihoitoa saaneilla tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Herpesvirusinfektio Vyöruusu Suun herpesinfektio Konjunktiviitti Nasofaryngiitti Sammass Virtsatieinfektio	Vakava virusinfektio ^{1,2} Enteroviraalinen meningo- enkefaliitti ¹
Hyvän- ja pahanalaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Ihon papilloomia	
Psykkiset häiriöt	Pitkittyvä masennus	Vakava masennus Ärtisyys	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	
Sydän		Takykardia	
Ruoansulatuselimistö		Ylävatskipu	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö	Kutina Urtikaria Iho-oireet	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Tuki- ja liikuntaelimestön kipu Nivelsärky Selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Voimattomuus Kuumuus	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ³		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
¹ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. ² Katso myös kohta infektiot alempana. ³ PV-tutkimuksessa 1 infuusioon liittyviin reaktioihin on luettu mukaan oireet, joiden tiedot kerättiin kunkin infuusion jälkeen seuraavalla sovitulla käynnillä, ja haittavaikutukset ilmenivät infuusion antopäivänä tai sitä seuraavana päivänä. PV-tutkimuksessa 1 yleisimmät infuusioon liittyvien reaktioiden oireet / Preferred Term -termit olivat päänsärky, vilunväristykset, korkea verenpaine, pahoinvointi, voimattomuus ja kipu. PV-tutkimuksessa 2 yleisimmät infuusioon liittyvien reaktioiden oireet / Preferred Term -termit olivat hengenahdistus, eryteema, liikkahikoilu, ihon punoitus / kuumat aallot, hypotension / matala verenpaine ja ihottuma / kutiseva ihottuma.			

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

PV-tutkimuksessa 1 infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisiä (58 %) Lähes kaikki infuusioon liittyneet reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Niiden potilaiden osuus, joilla oli infuusioon liittynyt reaktio, oli ensimmäisen infuusion yhteydessä 29 % (11 potilasta), toisen infuusion yhteydessä 40 % (15 potilasta), kolmannen infuusion yhteydessä 13 % (5 potilasta) ja neljännen infuusion yhteydessä 10 % (4 potilasta). Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa infuusioon liittyneiden reaktioiden vuoksi. Infuusioon liittyneiden reaktioiden oireet olivat tyypiltään ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla on todettu.

PV-tutkimuksessa 2 infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi pääasiassa ensimmäisen infuusion yhteydessä ja niiden esiintyvyys väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä: infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi ensimmäisen infuusion yhteydessä 17,9 %:lla potilaista, toisen infuusion yhteydessä 4,5 %:lla potilaista, kolmannen infuusion yhteydessä 3 %:lla potilaista ja neljännen infuusion yhteydessä 3 %:lla potilaista. Niistä 15 potilaasta, joilla esiintyi vähintään yksi infuusioon liittynyt reaktio, 11 potilaalla oli asteen 1 tai 2 infuusioon liittynyt reaktio. 15 potilaasta 4 potilaalla raportoitiin asteen ≥ 3 infuusioon liittynyt reaktio, joka johti rituksimabihoidon keskeyttämiseen, ja näistä neljästä potilaasta kolmella oli vakava (hengenvaarallinen) infuusioon liittynyt reaktio. Vakavia infuusioon liittyneitä reaktioita esiintyi ensimmäisen (2 potilaalla) tai toisen (1 potilaalla) infuusion yhteydessä, ja ne hävisivät oireenmukaisella hoidolla.

Infektiot

PV-tutkimuksessa 1 hoitoon liittyneitä infektioita todettiin 14 potilaalla (37 %) rituksimabiryhmässä verrattuna 15 potilaaseen (42 %) tavanomaisia prednisoniannoksia saaneessa ryhmässä. rituksimabiryhmässä yleisimpiä infektioita olivat yskänrokko (*herpes simplex*) ja vyöruusu (*herpes zoster*), keuhkoputkentulehdus, virtsatieinfektio, sieninfektio ja konjunktiviitti. Kolmella rituksimabiryhmän potilaalla (8 %) oli yhteensä 5 vakavaa infektio (*Pneumocystis jirovecii* -pneumonia, tulehdusperäinen tromboosi, nikamavälilevyn tulehdus, keuhkoinfektio, stafylokokkisepsis) ja yhdellä tavanomaisia prednisoniannoksia saaneen ryhmän potilaalla (3 %) oli vakava infektio (*Pneumocystis jirovecii* -pneumonia).

PV-tutkimuksessa 2 infektioita esiintyi rituksimabihaarassa 42 potilaalla (62,7 %). Rituksimabiryhmässä yleisimpiä infektioita olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, sammas ja virtsatieinfektio. Kuudella rituksimabiryhmän potilaalla (9 %) esiintyi vakavia infektioita.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia virusinfektioita rituksimabilla hoidetuilla tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

PV-tutkimuksen 2 rituksimabihaarassa havaittiin infuusion jälkeen hyvin yleisesti ohimenevää lymfositymäärän vähenemistä, joka johtui perifeeristen T-solupopulaatioiden vähenemisestä, sekä fosforipitoisuuden ohimenevää pienenemistä. Näiden katsottiin olleen esilääkityksenä laskimoon annetun metyyliprednisoloni-infuusion indusoimia.

PV-tutkimuksessa 2 havaittiin yleisesti pieniä IgG-pitoisuuksia ja hyvin yleisesti pieniä

IgM-pitoisuuksia, mutta IgG- tai IgM-pitoisuuksien pienenemisen jälkeen ei havaittu lisääntyntä vakavien infektioiden riskiä.

Epäillyistä hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista [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/m²), jota tutkittiin annoseskalaatiotutkimuksessa 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 hättatapahtumia. Kaksi hättatapahtumaa 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: L01FA01

Truxima 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 välittämiä solun tuhoutumisen mekanismeja ovat C1_q-sitoutumisen laukaisema, komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), jota välittävät granulosityttien, makrofagien ja NK-solujen pinnassa olevat Fc γ -reseptorit. Rituksimabin sitoutumisen B-lymfosyytiin 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). Nivelreumapotilailla perifeerisen veren B-solumäärä pieneni heti, kun potilaille oli annettu kaksi 1000 mg:n rituksimabi-infusiota 14 vuorokauden välein. Perifeerisen veren B-solumäärä alkoi lisääntyä viikolla 24, ja merkkejä solupopulaation uusiutumisesta havaittiin suurimmalla osalla potilaista viikkoon 40 mennessä riippumatta siitä, annettiinko rituksimabia yksinään vai yhdessä metotreksaatin kanssa. Pienellä osalla potilaista oli pitkittynyt perifeerinen B-soluvaje, joka viimeisen rituksimabiannoksen jälkeen kesti kaksi vuotta tai pitempään. Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla, perifeeristen B-solujen määrä laski tasolle < 10 solua/ μ l kahden kerran viikossa annetun rituksimabi-infusion jälkeen (375 mg/m²), ja useimmilla potilailla määrä pysyi tällä tasolla hoidosta seuraavat 6 kuukautta. Suurimmalla osalla potilaista (81 %) havaittiin viitteitä B-solujen palautumisesta ja kun hoidon päättymisestä oli kulunut 12 kuukautta heiltä mitattiin arvoja, jotka olivat > 10 solua/ μ l. 18 kuukautta hoidon päättymisestä osuus oli kasvanut 87 %:iin.

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

Follikulaarinen lymfooma

Monoterapia

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta

Avaintutkimuksessa rituksimabia annettiin 375 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan 166 potilaalle, joilla oli uusiutunut tai solunsalpaajaresistentti, matala-asteinen tai follikulaarinen 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 alatyyppe B, C tai D verrattuna alatyyppeihin 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 rituksimabille: ikä, sukupuoli, lymfooman pahanlaatuisuusaste, alkudiagnoosi, suuri tautimassa / ei suurta tautimassaa, normaali tai korkea LDH tai ekstrasnodaalinen 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 hoitoaara, 37:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 375 mg/m² 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/m² 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 4,5–26,8 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-solulyymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka olivat saaneet objektiivisen kliinisen hoitovasteen ensimmäiselle rituksimabihoitojaksolle, annettiin uudelleen 375 mg/m² rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Kolme potilasta oli saanut jo kaksi rituksimabihoitojaksoa ennen tutkimukseen mukaantuloa, joten he saivat kolmannen hoitojakson 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 rituksimabihoitojaksoon, jolloin aika taudin etenemiseen oli 12,4 kuukautta.

Yhdistelmähoito solunsalpaajien kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 322 aikaisemmin hoitamaton, follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisen ryhmän potilaille annettiin CVP-solunsalpaajahoidon (syklofosfamidi 750 mg/m², vinkristiini 1,4 mg/m² aina 2 mg:n annokseen saakka päivänä 1 ja prednisolonia 40 mg/m²/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan syklin ajan ja toisen ryhmän potilaille rituksimabia 375 mg/m² yhdistettynä CVP-hoitoon (R-CVP). Rituksimabia annettiin jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Hoitoa sai kaikkiaan 321 potilasta, joilla teho voitiin arvioida (162 R-CVP-ryhmässä ja 159 CVP-ryhmässä). Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 53 kuukautta. Tutkimuksen primaarisella päätepisteellä (aika hoidon tehon menetykseen) mitattuna 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 merkitsevästi suurempi ($p < 0,0001$, Chi-Square-testi) R-CVP-ryhmässä (80,9 %) verrattuna CVP-ryhmään (57,2 %). Verrattuna CVP-hoitoon R-CVP-hoito pidensi merkitsevästi aikaa taudin etenemiseen (33,6 kuukautta) tai kuolemaan (14,7 kuukautta), $p < 0,0001$, log-rank-testi. Hoitovasteen keston mediaani 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 yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajien kanssa (CHOP, MCP, CHVP/interferoni- α), ovat myös osoittaneet vasteiden, aikaan sidonnaisten parametrien ja kokonaiselinajan merkittävää paranemista. Keskeiset tulokset kaikista neljästä tutkimuksesta on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8 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)	Kokonaishoito vaste (%)	Täydellinen hoitovaste (%)	Mediaani TTF/PFS/ EFS (kuukautta)	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

Ylläpitohoito

Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma

Prospektiivisessa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa 1193 potilaalle, joilla oli aiemmin hoitamaton pitkälle edennyt follikulaarinen lymfooma, annettiin tutkijan valinnan mukaan induktiohoitona R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) tai R-FCM (n = 44). Hoitovasteen sai yhteensä 1078 potilasta, joista 1018 oli satunnaistettu rituksimabi-ylläpitohoitoryhmään (n = 505) tai seurantaryhmään (n = 513). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. Rituksimabi-ylläpitoehdossa annettiin kertainfuusio rituksimabia annoksella 375 mg/m² joka toinen kuukausi, kunnes tauti eteni tai pisimmillään 2 vuoden ajan.

Ennalta määritelty primaarianalyysi tehtiin, kun seuranta-aika (mediaani) oli 25 kuukautta satunnaistamisesta. Siinä havaittiin, että ylläpitohoito rituksimabilla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna seurantaryhmän potilaisiin, joilla oli aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma (taulukko 9).

Primaarianalyysissä osoitettiin rituksimabi-ylläpitoehdosta merkittävää hyötyä myös seuraavissa toissijaisissa päätapahtumissa: tapahtumavapaa elinaika (EFS), aika seuraavaan lymfoomahoitoon (TNLT), aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (TNCT) ja kokonaishoitovaste (ORR) (taulukko 9).

Tiedot tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden pidennetystä seurannasta (seurannan keston mediaani 9 vuotta) vahvistivat rituksimabi-ylläpitoehdoin pitkääikaishyödyt seuraavien päätapahtumien suhteen: taudin etenemisestä vapaa elinaika, tapahtumavapaa elinaika, aika seuraavaan lymfoomahoitoon ja aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (taulukko 9).

Taulukko 9 Yhteenveto rituksimabi-ylläpitoehdoin vs. seurantaryhmän tehoa koskevista tuloksista tutkimussuunnitelmassa määritellyssä primaarianalyysissä ja 9 vuoden (mediaani) seurannan jälkeen (loppuanalyysi)

	Primaarianalyysi (seuranta-ajan mediaani 25)		Loppuanalyysi (seuranta-ajan mediaani 9,0 vuotta)	
	Seuranta N = 513	Rituksimabi N = 505	Seuranta N = 513	Rituksimabi N = 505
Primaarinen teho PFS (mediaani) log-rank-testin p-arvo riskisuhde (95 %:n vaihteluväli) riskin vähenemä	NR NR 0,50 (0,39, 0,64) 50 %	NR NR NR NR	4,06 vuotta 10,49 vuotta 0,61 (0,52, 0,73) 39 %	NR NR NR NR
Sekundaarinen teho OS (mediaani) log-rank-testin p-arvo riskisuhde (95 %:n vaihteluväli) riskin vähenemä	NR NR 0,89 (0,45; 1,74) 11 %	NR NR 0,7246 0,7948	NR NR 1,04 (0,77; 1,40) -6 %	NR NR NR NR
EFS (mediaani) log-rank-testin p-arvo riskisuhde (95 %:n vaihteluväli) riskin vähenemä	38 kuukautta NR 0,54 (0,43; 0,69) 46 %	NR NR NR NR	4,04 vuotta 9,25 vuotta 0,64 (0,54; 0,76) 36 %	NR NR NR NR
TNLT (mediaani) log-rank-testin p-arvo riskisuhde (95 %:n vaihteluväli) riskin vähenemä	NR NR 0,61 (0,46; 0,80) 39 %	NR NR 0,0003 0,66 (0,55; 0,78)	6,11 vuotta NR 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	NR NR NR NR
TNCT (mediaani) log-rank-testin p-arvo riskisuhde (95 %:n vaihteluväli) riskin vähenemä	NR NR 0,60 (0,44; 0,82) 40 %	NR NR 0,0011 0,71 (0,59; 0,86)	9,32 vuotta NR 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	NR NR NR NR
ORR* khiin neliö -testillä todettu p-arvo kerroinsuhde (95 %:n vaihteluväli)	55 % NR 2,33 (1,73; 3,15)	74 % NR 2,33 (1,73; 3,15)	61 % NR 2,43 (1,84; 3,22)	79 % NR 2,43 (1,84; 3,22)
Täydellisen vasteen osuus (CR/CRu)* khiin neliö -testillä todettu p-arvo kerroinsuhde (95 %:n vaihteluväli)	48 % NR 2,21 (1,65; 2,94)	67 % NR 2,21 (1,65; 2,94)	53 % NR 2,34 (1,80; 3,03)	67 % NR 2,34 (1,80; 3,03)

* ylläpito-hoidon/seurannan päättyessä; loppuanalyysin tulokset perustuvat 73 kuukauden seuranta-aikaan (mediaani).

NR: ei saavutettu kliinisen tiedonkeruun katkaisuaikakohtana (not reached at time of clinical cut off), TNCT: aika seuraavaan solunsalpaajahoidoon (time to next chemotherapy treatment); TNLT: aika seuraavaan lymfoomahoitoon (time to next anti lymphoma treatment).

Rituksimabi-ylläpito-hoidon hyöty osoitettiin kaikissa tutkituissa ennalta määritellyissä alaryhmissä: sukupuoli (mies, nainen), ikä (< 60 vuotta, ≥ 60 vuotta), FLIPI-pisteet (≤ 1, 2 tai ≥ 3), induktiohoito (R-CHOP, R-CVP tai R-FCM) riippumatta induktiohoidon hoitovasteen laadusta (CR, CRu tai PR). Ylläpito-hoidon hyötyä selvittämissä eksploratiivisissa analyyseissä havaittiin, että iäkkäillä potilailla (> 70-vuotiaat) hyöty ei ollut yhtä selkeä, otanta oli kuitenkin pieni.

Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Prospektiivisessa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa satunnaistettiin 465 uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta saamaan ensimmäisessä vaiheessa induktiohoitoa joko CHOP-yhdistelmällä (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni; n = 231) tai rituksimabin ja CHOP-hoidon yhdistelmällä (R-CHOP, n = 234). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. Kaikkiaan 334 potilasta, jotka saivat täydellisen tai osittaisen remission induktiohoidon jälkeen, satunnaistettiin toisessa vaiheessa saamaan joko rituksimabi-ylläpitohoitoa (n = 167) tai seurantaan (n = 167). Rituksimabi-ylläpito-hoidossa annettiin kertainfuusio rituksimabia annoksella 375 mg/m² joka 3. kuukausi, kunnes tauti eteni tai pisimmillään 2 vuoden ajan.

Lopullisessa tehoa koskevassa analyysissä olivat mukana kaikki potilaat, jotka oli satunnaistettu tutkimuksen molemmissa vaiheissa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 31 kuukautta havaittiin, että ennuste parani merkittävästi uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka oli induktiovaiheessa satunnaistettu saamaan R-CHOP-hoitoa verrattuna CHOP-hoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 10).

Taulukko 10 Induktiovaihe: yhteenveto CHOP- ja R-CHOP-hoitojen tehoa koskevista tuloksista (seuranta-ajan mediaani 31 kuukautta)

	CHOP	R-CHOP	p-arvo	Riskin väheneminen ¹⁾
Primaariset tehomuuttajat				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Estimaatit laskettiin riskisuhteina (hazard ratio)

²⁾ Viimeinen tutkijan arvioima hoitovaste kasvaimeen. ”Primaarinen” tilastotesti” hoitovasteen” mittaamiseen oli trenditesti (CR vs. PR vs. ei hoitovastetta, $p < 0,0001$).

Lyhenteet: NA, tietoa ei käytettävissä (not available); ORR, kokonaishoitovaste (overall response rate); CR, täydellinen hoitovaste (complete response); PR, osittainen hoitovaste (partial response);

Tutkimuksen ylläpitovaiheeseen satunnaistettujen potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta ajankohdasta, jolloin ylläpitohoitoon satunnaistaminen tapahtui. Ylläpitohoito rituksimabilla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna pelkkään seurantaan ($p < 0,0001$, log-rank-testi). Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) tarkoittaa aikaa ylläpitohoitoon satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen, taudin etenemiseen tai kuolemaan. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 42,2 kuukautta rituksimabi-ylläpitohoitoa saaneilla potilailla ja 14,3 kuukautta pelkässä seurannassa olleilla. Coxin regressioanalyysi osoitti, että etenevän taudin tai kuoleman riski pieneni 61 % rituksimabi-ylläpitohoitoa saaneilla potilailla verrattuna seurantaryhmään (95 %:n luottamusväli 45–72 %). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna niiden potilaiden osuus, jolla tauti ei edennyt, oli 78 % rituksimabi-ylläpitohoitoryhmässä ja 57 % seurantaryhmässä 12 kuukauden kohdalla. Kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi vahvisti, että rituksimabi-ylläpitoahoidolla saavutettiin merkitsevä hyöty verrattuna potilaisiin, jotka olivat pelkässä seurannassa ($p = 0,0039$, log-rank-testi). Rituksimabi-ylläpitohoito pienensi kuoleman riskiä 56 % (95 %:n luottamusväli 22–75 %).

Taulukko 11 Ylläpitovaihe: yhteenveto rituksimabihoiton ja pelkän seurannan tehoa koskevista tuloksista (seuranta-ajan mediaani 28 kuukautta)

Tehomuuttaja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaikaa tapahtumaan			Riskin väheneminen
	Seuranta (N = 167)	Rituksimabi (N = 167)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,0039	56 %
Aika ennen uuden lymfoomahoidon aloittamista	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Taudista vapaa elinaika (DFS ^a)	16,5	53,7	0,0003	67 %

<i>Alaryhmäanalyysi</i>				
<i>Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)</i>				
<i>CHOP</i>	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
<i>R-CHOP</i>	22,1	51,9	0,0071	46 %
<i>Täydellinen hoitovaste</i>	14,3	52,8	0,0008	64 %
<i>Osittainen hoitovaste</i>	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
<i>Kokonaiseloonjäämisaika (OS)</i>				
<i>CHOP</i>	NR	NR	0,0348	55 %
<i>R-CHOP</i>	NR	NR	0,0482	56 %

NR: ei saavutettu; ^a: koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita potilaita

Rituksimabi-ylläpitohoidon suotuista vaikutus varmistui kaikissa analysoiduissa alaryhmissä riippumatta induktiohoidosta (CHOP tai R-CHOP) tai induktiohoidon hoitovasteen laadusta (täydellinen tai osittainen hoitovaste) (taulukko 11). Rituksimabi-ylläpitohoito pidensi merkittävästi taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaania potilailla, jotka vastasivat CHOP-induktiohoitoon (mediaani PFS 37,5 kk vs. 11,6 kk, $p < 0,0001$) sekä potilailla, jotka vastasivat R-CHOP-induktiohoitoon (mediaani PFS 51,9 kk vs. 22,1 kk, $p = 0,0071$). Vaikka alaryhmät olivat pieniä, rituksimabi-ylläpitohoito toi merkittävää hyötyä kokonaiseloonjäämisajassa mitattuna sekä CHOP-hoitoon että R-CHOP-hoitoon vastaaville potilaille. Tämän havainnon varmistamiseksi tarvitaan pidempi seuranta-aika.

Aikuisten diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulyymfooma

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 399:lle aikaisemmin hoitamattomalle, iäkkäälle potilaalle (ikä 60–80 vuotta), joilla oli diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma, annettiin standardi-CHOP-hoitoa (syklofosfamidi 750 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², vinkristiini 1,4 mg/m² aina 2 mg:n annokseen saakka päivänä 1 ja prednisoloni 40 mg/m²/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan hoitosyklin ajan tai rituksimabia 375 mg/m² ja CHOP-hoitoa (R-CHOP). Rituksimabi-valmistetta 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 merkittävästi 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. Kokonaiseloonjäämisajan 24 kuukauden estimaatti oli 68,2 % R-CHOP-ryhmässä ja 57,4 % CHOP-haarassa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 60 kuukautta, suoritettiin seuraava kokonaiseloonjäämisajaa 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, β_2 -mikroglobuliini, LDH, albumiini, B-oireet, suuri tautimassa, ekstrasolidaalinen 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.

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

Krooninen lymfaattinen leukemia

Kahdessa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 817 aikaisemmin hoitamaton KLL-potilasta ja 552 uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko FC-solunsalpaajahoidon (fludarabiinia 25 mg/m², syklofosfamidia 250 mg/m², päivinä 1–3) joka neljäs viikko kuuden syklin ajan tai rituksimabia yhdistettynä FC-solunsalpaajahoidon (R-FC). Rituksimabia annettiin annostuksella 375 mg/m² ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä ennen solunsalpaajahoidon ja annostuksella 500 mg/m² seuraavien hoitosykliden ensimmäisenä päivänä. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heitä oli aikaisemmin hoidettu monoklonaalisella vasta-aineella tai jos heidän sairautensa ei ollut reagoinut (määritellään osittaisen vasteen puuttumisena vähintään 6 kk:n ajan) fludarabiinille tai jollekin muulle nukleosidianalogille. Tehon selvittämiseksi analysoidiin ensilinjan tutkimuksesta yhteensä 810 potilaan (403 R-FC, 407 FC) tiedot (taulukot 12a ja 12b) ja uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksesta 552 potilaan (276 R-FC, 276 FC) tiedot (taulukko 13).

Ensilinjan tutkimuksessa, jossa mediaaniseuranta-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-hoittoon (p = 0,0319, log-rank-testi) (taulukko 12a). Etenemismuutoksen elinaikaan liittyvää etua havaittiin tasaisesti useimmissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan (Binet luokat A-C) (taulukko 12b).

Taulukko 12a Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito
yhteenvertausta tehon koskevista tuloksista: rituksimabi + FC vs. pelkkä FC -
seuranta-ajan mediaani 48,1 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 analysoidu 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 12b 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 (ensisijainen päätetapahtuma) mediaani oli 30,6 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 20,6 kuukautta FC-ryhmässä ($p = 0,0002$, log-rank-testi). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin lähes kaikissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan. R-FC-haarasta raportoitiin vähäistä, mutta ei merkittävää parannusta kokonaiselinajassa FC-haaraan verrattuna.

Taulukko 13 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 tapahtumaan (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)	51,9	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, bendamustiini ja kladribiini) aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, ovat myös osoittaneet korkeita kokonaisvasteita ja etenemisvapaaseen 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-uusintahoittoa.

Pediatriset potilaa

t

Avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa tutkittiin LMB-solunsalpaajahoitoa (Lymphome Malin B, eli kortikosteroidit, vinkristiini, syklofosfamidi, metotreksaatti suurina annoksina, sytarabiini, doksorubisiini, etoposidi ja selkädinnesteeseen annettava kolmoisiläkehoito [metotreksaatti/sytarabiini/kortikosteroidi]) yksinään ja yhdistelmänä rituksimabin kanssa pediatrisilla potilailla, jotka sairastivat aiemmin hoitamattomaa pitkälle edennyt CD20-positiivista diffuusia

suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa. Pitkälle edenneeksi levinneisyysasteeksi määriteltiin III levinneisyysaste sekä kohonnut laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) ("B-high") (LDH > kaksinkertainen laitospotilaan aikuisten normaaliarvojen ylärajaan nähden [$> N \times 2$]) tai mikä tahansa IV levinneisyysaste tai Burkittin leukemia. Potilaat satunnaistettiin joko LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan tai saamaan kuusi rituksimabi-infuusiota laskimoon annoksina 375 mg/m² kehon pinta-alan perusteella yhdistelmänä LMB-solunsalpaajahoito-ohjelman kanssa (kaksi infuusiota kummassakin kahdesta induktiojaksosta ja yksi infuusio kummassakin kahdesta konsolidaatiojaksosta) LMB-hoito-ohjelman mukaisesti. Tehoa koskeviin analyysihin otettiin mukaan yhteensä 328 satunnaistettua potilasta, joista yksi alle 3-vuotias potilas sai rituksimabia yhdessä LMB-solunsalpaajahoidon kanssa.

Lähtötilanteen ominaisuudet olivat näissä kahdessa hoitohaarassa eli LMB-hoidossa (LMB-solunsalpaajahoito-ohjelma) ja R-LMB-hoidossa (LMB-solunsalpaajahoito-ohjelma ja rituksimabi) hyvin tasapainossa. Potilaiden iän mediaani oli LMB-haarassa 7 vuotta ja R-LMB-haarassa 8 vuotta. Noin puolet potilaista oli ryhmässä B (LMB-haarassa 50,6 % ja R-LMB-haarassa 49,4 %), kummassakin hoitohaarassa 39,6 % oli ryhmässä C1, ja LMB-haarassa 9,8 % ja R-LMB-haarassa 11,0 % oli ryhmässä C3. Murphyn levinneisyysasteiden perusteella useimpien potilaiden taudin levinneisyysaste oli joko Burkittin lymfooman III levinneisyysaste (LMB-haarassa 45,7 % ja R-LMB-haarassa 43,3 %) tai ei keskushermostoon levinnyt Burkittin leukemia (LMB-haarassa 21,3 % ja R-LMB-haarassa 24,4 %). Alle puolella potilaista (kummassakin hoitohaarassa 45,1 %) tauti oli levinnyt luuytimeen, ja valtaosalla potilaista (LMB-haarassa 72,6 % ja R-LMB-haarassa 73,2 %) tauti ei ollut levinnyt keskushermostoon. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elinaika, jossa tapahtumaksi määriteltiin jonkin seuraavista ilmeneminen: taudin eteneminen, relapsi, uusi syöpä, kuolema mistä tahansa syystä tai vasteen puuttuminen, joka osoitetaan toteamalla jäännöstautina elinkykyisiä soluja toisen CYVE-hoitojakson jälkeen. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiseloonjäämisaika ja täydellinen remissio.

Noin 1 vuoden (mediaani) seurannan jälkeen tehdyssä ennalta määritellyssä välianalyysissä havaittiin ensisijaisen päätetapahtuman eli tapahtumavapaan elinajan pidentyneen oleellisesti, ja 1 vuoden estimaatit olivat R-LMB-haarassa 94,2 % (95 %:n luottamusväli 88,5–97,2 %) vs. LMB-haarassa 81,5 % (95 %:n luottamusväli 73,0–87,8 %), ja korjattu Coxin riskisuhde 0,33 (95 %:n luottamusväli 0,14–0,79). Riippumattoman seurantar ryhmän (independent data monitoring committee) tämän tuloksen perusteella antaman suosituksen mukaisesti satunnaistaminen keskeytettiin, ja LMB-haaran potilaille sallittiin rituksimabihoito.

Ensisijaiset tehon analyysit tehtiin 328 satunnaistetusta potilaasta, joiden seuranta-ajan mediaani oli 3,1 vuotta. Tulokset kuvataan taulukossa 14.

Taulukko 14 Tiivistelmä ensisijaisista tehon tuloksista (ITT-potilasjoukko)

Analyysi	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
Tapahtumavapaa elinaika	28 tapahtumaa	10 tapahtumaa
	Yksitahaisen log-rank-testin p-arvo 0,0006	
	Korjattu Coxin riskisuhde (HR) 0,32 (90 %:n luottamusväli: 0,17, 0,58)	
3 vuoden tapahtumavapaata elinaikaa kuvaavat luvut	82,3 % (95 %:n luottamusväli: 75,7 %, 87,5 %)	93,9 % (95 %:n luottamusväli: 89,1 %, 96,7 %)
Kokonaiseloonjäämisaika	20 kuolemaa	8 kuolemaa
	Yksitahaisen log-rank-testin p-arvo 0,0061	

	Korjattu Coxin mallin riskisuhde (HR) 0,36 (95 %:n luottamusväli: 0,16; 0,81)	
3 vuoden kokonaiseloonjäämisaikaa kuvaavat luvut	87,3 % (95 %:n luottamusväli: 81,2 %, 91,6 %)	95,1 % (95 %:n luottamusväli: 90,5 %, 97,5 %)
CR-vaste	93,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 %:n luottamusväli: 88,8 %, 97,2 %)

Ensisijainen tehon analyysi osoitti, että rituksimabi-valmisteen lisäämisellä LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan saatiin tapahtumavapaan elinajan suhteen hyöty pelkkään LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan verrattuna, sillä kansallisen ryhmän, histologian ja hoitoryhmän perusteella korjatusta Coxin regressioanalyysistä saatu tapahtumavapaan elinajan riskisuhde (HR) oli 0,32 (90 %:n luottamusväli 0,17–0,58). Sen sijaan kahden hoitohaaran välillä ei havaittu merkittävää eroa kliinisen vasteen (CR) saavuttaneiden potilaiden lukumäärässä. Rituksimabi-hoidon lisäämisestä LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan osoitettiin hyötyä myös toissijaisen päätetapahtuman eli kokonaiseloonjäämisajan suhteen, ja kokonaiseloonjäämisajan riskisuhde (HR) oli 0,36 (95 %:n luottamusväli 0,16–0,81).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabin käytöstä follikulaarisen lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä sekä vastasyntyneiden ja < 6 kuukauden ikäisten pediatrien potilaiden CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Kliiniset kokemukset nivelreuman hoidosta

Rituksimabin teho ja turvallisuus potilailla, joilla on riittämätön hoitovaste TNF-estäjille, osoitettiin nivelreuman tunnusmerkkien ja oireiden lievittämisessä yhdessä keskeisessä satunnaistetussa kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1).

Tutkimuksessa 1 evaluoitiin 517 potilasta, joiden aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta, tai potilaat eivät olleet sietäneet hoitoa. Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma. Rituksimabia annettiin kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon 15 vuorokauden välein. Potilaat saivat metotreksaattiin yhdistettynä laskimonsisäisesti kaksi 1000 mg:n rituksimabi-infuusiota tai plaseboa. Kaikki potilaat saivat samanaikaisesti prednisonia suun kautta 60 mg 2.–7. päivänä ja 30 mg 8.–14. päivänä ensimmäisen infuusion jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin ACR20-vaste viikkoon 24 mennessä. Potilaiden seuranta jatkui viikon 24 jälkeen pitkäaikaisten hoitovasteiden arvioimiseksi, muun muassa radiologinen arviointi tehtiin viikoilla 56 ja 104. Tänä aikana 81 % plaseboryhmän potilaista sai rituksimabia viikoilla 24–56 avoimessa jatkotutkimuksessa.

Ensisijaiset päätetapahtumat saavutettiin rituksimabitutkimuksissa tuoretta nivelreumaa sairastavilla potilailla (metotreksaatilla aiemmin hoitamattomat tai metotreksaatille riittämättömän vasteen saaneet potilaat, jotka eivät vielä olleet saaneet TNF-alfa estäjiä). Rituksimabilla ei ole indikaatiota näille potilaille, koska turvallisuustiedot rituksimabin pitkäaikaishoidosta ovat riittämättömät, erityisesti kiinteiden kasvainten ja PML:n muodostumista koskevaa riskiä ei ole selvitetty.

Taudin aktiivisuuteen perustuvat tulokset

Rituksimabi yhdessä metotreksaatin kanssa nosti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joiden ACR-pistearvo parani vähintään 20 % pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin verrattuna (taulukko 15). Kaikissa kehittämistutkimuksissa hoidon hyöty oli sama riippumatta potilaiden iästä, sukupuolesta, ihon pinta-alasta, etnisestä taustasta, aikaisempien hoitojen lukumäärästä tai taudin tilasta.

Kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevää paranemista todettiin myös kaikissa yksittäisissä ACR-vasteen osatekijöissä (aristavien ja turvonneiden nivelten määrä, potilaan ja lääkärin yleisarvio,

toimintakykyindeksi [HAQ], kipuarvio ja CRP-arvo [mg/dl]).

Taulukko 15 Kliininen vaste ensisijaisen päätetapahtuman kohdalla tutkimuksessa 1 (ITT-populaatio)

	Tulos†	Plasebo + MTX	Rituksimabi + MTX (2 x 1000 mg)
Tutkimus 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR-vaste (hyvä/kohtalainen)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	DAS-arvon keskimääräinen muutos	-0,34	-1,83***

† Tulos viikolla 24

Ensisijaisessa päätepisteessä merkitsevä muutos verrattuna yhdistelmään plasebo + metotreksaatti:

***p ≤ 0,0001

Taudin aktiivisuutta mittaava indeksi (DAS28) laski merkitsevästi enemmän rituksimabi- ja metotreksaattihoitoa saaneilla potilailla kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (taulukko 15). Vastaavasti kaikissa tutkimuksissa hyvä tai kohtalainen European League Against Rheumatism (EULAR) -vaste saavutettiin merkitsevästi useammalla rituksimabi- ja metotreksaattihoitoa saaneella potilaalla kuin pelkkää metotreksaattia saaneella potilaalla (taulukko 15).

Radiologinen vaste

Rakenteellinen nivelvaurio arvioitiin radiologisesti, ja muutos ilmaistiin käyttämällä modifioitua Sharpin kokonaispistearvoa, eroosiota ja nivelraon kaventumista.

Tutkimukseen 1 osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta. Rituksimabin ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla havaittiin radiologisesti viikolla 56 merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla. Alun perin pelkkää metotreksaattia saaneista potilaista 81 % sai myös rituksimabia joko rescue-hoitona viikoilla 16–24 tai jatkotutkimuksessa, kuitenkin ennen viikkoa 56. Alun perin rituksimabia ja metotreksaattia saaneessa ryhmässä oli suurempi osuus potilaita, joilla ei todettu eroosiivista etenemistä 56 viikon aikana (taulukko 16).

Taulukko 16 Yhden vuoden radiologiset tulokset (mITT-populaatio)

	Plasebo+MTX	Rituksimabi +MTX 2 × 1000 mg
Tutkimus 1	(n = 184)	(n = 273)
Keskimääräinen muutos lähtötasosta		1,01*
Modifioitu Sharpin kokonaispistearvo	2,30	
	1,32	0,60*
Nivelten eroosio	0,98	0,41**
Nivelraon kaventuminen	46 %	
Potilaat, joilla ei todettu radiologista muutosta	52 %	53 %, NS
Potilaat, joilla ei todettu eroosiivista muutosta		60 %, NS

150 potilasta, jotka alun perin randomoitiin saamaan plasebo + MTX tutkimuksessa 1, sai vuoden aikana vähintään yhden hoitojakson rituksimabi + MTX

* p < 0,05, ** p < 0,001. NS (non significant) = ei-merkitsevä

Nivelvaurioiden etenemisen estämistä on havaittu myös pitkäaikaisesti. Radiologinen analyysi kahden vuoden kohdalla tutkimuksessa 1 osoitti merkitsevää vähenemistä nivelvaurioiden etenemisessä potilailla, jotka olivat saaneet rituksimabia yhdistettynä metotreksaattiin verrattuna pelkkää

metotreksaattia saaneisiin potilaisiin. Merkitsevästi suuremmalla osalla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista nivelvauriot eivät edenneet kahden vuoden jakson aikana.

Tulokset fyysisessä toimintakyvyssä ja elämänlaadussa

Rituksimabia saaneilla potilailla todettiin merkittävää parantumista toimintakykyä mittaavassa indeksissä (HAQ-DI) ja väsymystä mittaavissa FACIT-F-pisteissä pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin verrattuna. Myös niiden rituksimabia saaneiden potilaiden osuus, joilla havaittiin pienin kliinisesti merkittävä muutos (MCID = minimal clinically important difference) HAQ-DI-indeksissä (yksittäinen kokonaispistearvo pieneni > 0,22), oli suurempi kuin pelkkää metotreksaattia saaneiden ryhmässä (taulukko 17).

Terveysteen liittyvässä elämänlaadussa osoitettiin myös merkittävää parannusta käyttäen SF-36-asteikon sekä fyysistä (PHS) että psyykkistä (MHS) terveydentilaa mittaavia osa-alueita. Lisäksi merkitsevästi suurempi osuus potilaista saavutti MCID-arvoja näissä mittauksissa (taulukko 17).

Taulukko 17 Fyysistä toimintakykyä ja elämänlaatua mittaavat tulokset viikolla 24 tutkimuksessa 1

Tulos†	Plasebo+MTX	Rituksimabi+MTX (2 x 1000 mg)
Keskimääräinen muutos HAQ-DI-indeksissä	n = 201 0,1	n = 298 -0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Keskimääräinen muutos FACIT-F-pisteissä	-0,5	-9,1***
Keskimääräinen muutos SF-36 PHS-asteikossa	n = 197 0,9	n = 294 5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Keskimääräinen muutos SF-36 MHS-asteikossa	1,3	4,7**
% SF-36 PHS MCID	20 %	38 %*

† Tulos viikolla 24

Ensisijaisessa päätepisteessä merkitsevä muutos verrattuna plaseboon: * p < 0,05, **p < 0,001, ***p ≤ 0,0001 MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Teho autovasta-aine (RF ja/tai anti-CCP) -seropositiivisilla potilailla

Autovasta-aineiden RF (reumafaktori) ja/tai anti-CCP:tä (syklisten sitrullinoituneiden peptidien vasta-aine) suhteen seropositiiviset potilaat saivat paremman vasteen rituksimabilla yhdessä metotreksaatin kanssa kuin seronegatiiviset potilaat.

Rituksimabilla hoidetuilla potilailla tehoa analysoitiin potilaiden lähtötilanteen autovasta-ainestatuksen perusteella. Viikon 24 kohdalla havaittiin, että hoidon alussa reumafaktori- ja/tai anti-CCP-seropositiivisilla potilailla oli huomattavasti suuremmat mahdollisuudet saavuttaa ACR20- ja ACR50-vasteita verrattuna seronegatiivisiin potilaisiin (p = 0,0312 ja p = 0,0096) (taulukko 18). Nämä löydökset toistuivat viikolla 48, jolloin autovasta-aineille positiivisilla potilailla todettiin olevan huomattavasti suurempi todennäköisyys saavuttaa myös ACR70-vaste. Viikolla 48, seropositiivisilla potilailla oli 2–3 kertaa suurempi todennäköisyys saavuttaa ACR-vasteita verrattuna seronegatiivisiin potilaisiin. Myös DAS28-ESR-arvo laski merkitsevästi enemmän seropositiivisilla potilailla verrattuna seronegatiivisiin potilaisiin (kuva 1).

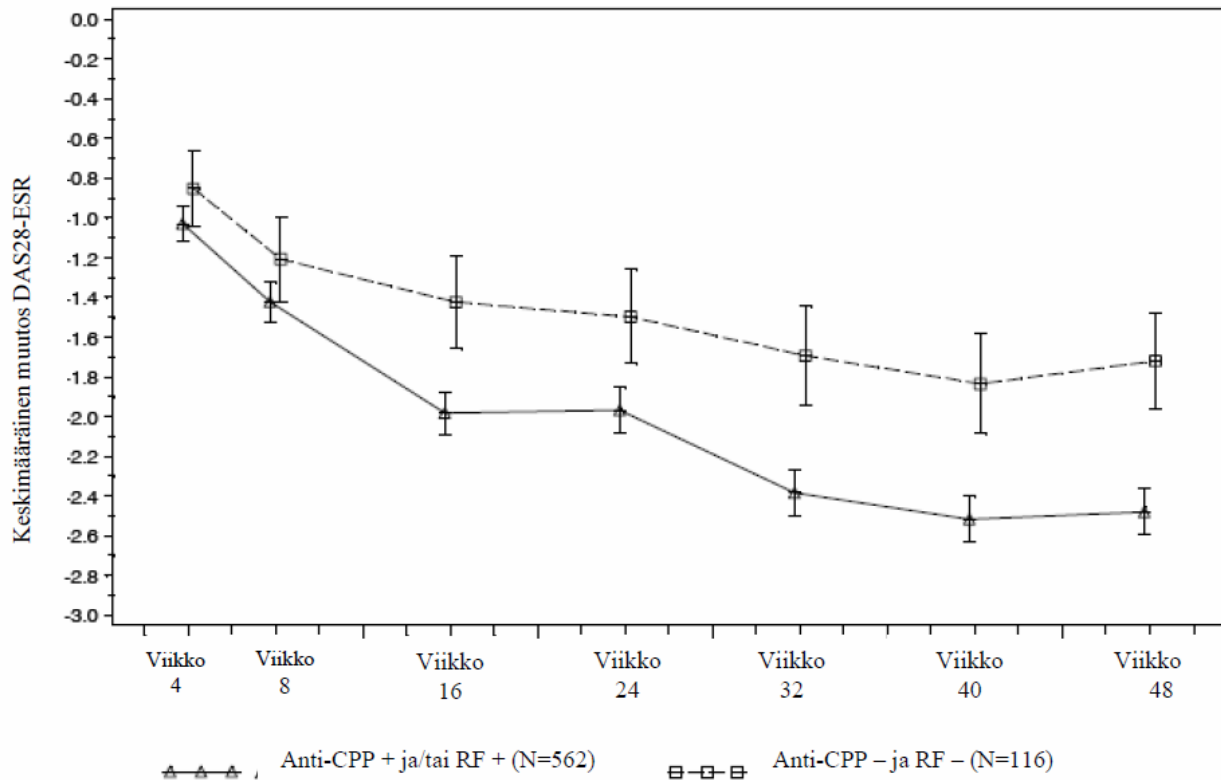
Taulukko 18 Yhteenvedo tehosta lähtötilanteen autovasta-ainestatuksen perusteella

	Viikko 24		Viikko 48	
	Seropositiivinen (n = 514)	Seronegatiivinen (n = 106)	Seropositiivinen (n = 506)	Seronegatiivinen (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5

ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR-vaste (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Keskimääräinen muutos DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Merkitsevät tasot määriteltiin seuraavasti * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

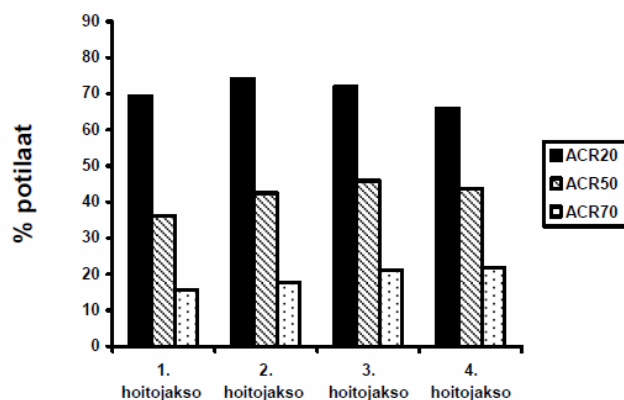
Kuva 1: DAS28-ESR-arvon muutos lähtötilanteesta autovasta-ainestatuksen perusteella



Toistuvien hoitojen pitkäaikaisteho

Annettaessa toistuvia hoitoja rituksimabilla metotreksaattiin yhdistettynä saavutettiin pysyvää parannusta nivelreuman kliinisissä oireissa, kun tulokset määriteltiin ACR-, DAS28-ESR- ja EULAR-vasteina. Kaikissa tutkituissa potilaspopulaatioissa tulokset olivat ilmeisiä (kuva 2). Pysyvää parannusta fyysisessä toimintakyvyssä havaittiin arvioitaessa tuloksia sekä HAQ-DI-indeksin että HAQ-DI MCID-arvojen avulla.

Kuva 2: Neljän hoitojakson ACR-vasteet (24 viikkoa jokaisen hoitokerran jälkeen/potilas/käynti) potilailla, joilla riittämätön vaste TNF-estäjille (N = 146)



Kliiniset laboratoriolöydökset

Lääkevasta-aineita (ADA) todettiin rituksimabihoidon jälkeen yhteensä 392 potilaalla (12,7 %) 3095 nivelreumapotilaasta. ADA-vasta-aineiden ilmenemiseen ei liittynyt kliinisen tilan heikkenemistä, eikä myöhempien infuusioiden aiheuttamien reaktioiden havaittu lisääntyneen suurimmalla osalla näistä potilaista. ADA-vasta-aineisiin saattaa liittyä infuusio- tai allergiareaktioiden pahenemista myöhempien hoitajaksojen toisen infuusion jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa nivelreumassa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Kliininen kokemus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin yhteydessä

Remission induktio aikuisilla

GPA/MPA-tutkimuksessa 1 yhteensä 197 vähintään 15-vuotiasta potilasta, jotka sairastivat vaikeasta, aktiivista granulomatoottista polyangiittia (75 %) ja mikroskooppista polyangiittia (24 %), otettiin mukaan ja sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin vaikuttavaa vertailuainetta ja jossa selvitettiin valmisteiden 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/m²) 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 aktiivisuuspisteinä (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) 0 ja sillä, ettei potilas käyttänyt glukokortikoidihoitoa. Hoitojen välisen eron ennalta määritelty vertailukelpoisuuden marginaali (non-inferiority margin) oli 20 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että rituksimabi oli täydellisen remission suhteen vertailukelpoinen syklofosfamidin kanssa hoitokuukautena 6 (taulukko 19).

Teho havaittiin sekä äskettäin diagnosoiduilla potilailla että potilailla, joiden tauti oli relapsoitunut (taulukko 20).

Taulukko 19 Täydellisen remission saavuttaneiden aikuispotilaiden 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 % ^b CI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- CI = luottamusväli (confidence interval).

- * Huonoimman tapauksen paikkaus

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

^b 95,1 %:n luottamusväli kuvastaa tehon lisätulosta 0,001 alfa, mikä vastaa välianalyysia.

Taulukko 20 Täydellinen remissio hoitokuukautena 6 taudin tilanteen mukaan

	Rituksimabi	Syklofosfamidi	Ero (CI 95 %)

Kaikki potilaat	n = 99	n = 98	
Äskettäin diagnosoidut	n = 48	n = 48	
Relapsoituneet	n = 51	n = 50	
Täydellinen remissio			
Kaikki potilaat	63,6 %	53,1 %	10,6 % (–3,2, 24,3)
Äskettäin diagnosoidut	60,4 %	64,6 %	–4,2 % (–23,6, 15,3)
Relapsoituneet	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 syklofosfamidirymässä.

Laboratoriotutkimukset

Rituksimabihoitoa remission induktiota koskeneessa tutkimuksessa potilaista yhteensä 23/99 (23 %) todettiin testissä testissä lääkevasta-aineille (ADA) positiivisiksi hoitokuukauteen 18 mennessä. Yksikään 99 rituksimabihoitoa saaneesta potilaasta ei ollut seulonnassa lääkevasta-aineille positiivinen. Lääkevasta-aineilla ei ollut remission induktiota koskeneessa tutkimuksessa selkeää trendiä tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Aikuisten ylläpitohoito

Prospektiivisessa, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa yhteensä 117 potilasta (88 sairasti granulomatoottista polyangiittia, 24 sairasti mikroskooppista polyangiittia ja 5 sairasti munuaisiin rajoittunutta ANCA-vaskuliittia), joiden sairaus oli remissiossa, satunnaistettiin saamaan atsatiopriinia (59 potilasta) tai rituksimabivalmistetta (58 potilasta). Mukana olleet potilaat olivat iältään 21–75-vuotiaita ja sairastivat äskettäin diagnosoitua tai uusiutunutta sairautta, joka oli täydellisessä remissiossa glukokortikoideista ja syklofosamidipulssihoidosta koostuneen yhdistelmähoidon jälkeen. Valtaosa potilaista oli diagnoosin saadessaan tai sairauden aikana ANCA-positiivisia; potilailla oli histologisesti varmistettu nekrotisoiva pienten suonten vaskuliitti sekä granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin kliininen fenotyyppi tai munuaisiin rajoittunut ANCA-vaskuliitti tai molemmat.

Remission induktioon annettuun hoitoon kuului tutkijan harkinnan mukaan laskimoon annettava prednisoni, jota ennen osa potilaista sai metyyli-prednisolonia pulssihoitona, ja syklofosfamidi pulssihoitona, kunnes saavutettiin remissio 4–6 kuukauden kuluttua. Potilaat satunnaistettiin tänä ajankohtana, kuitenkin enintään 1 kuukauden kuluessa viimeisen syklofosamidipulssihoidon jälkeen, saamaan joko rituksimabivalmistetta (kaksi 500 mg:n infuusiota laskimoon kahden viikon välein [päivänä 1 ja päivänä 15], jonka jälkeen he saivat 500 mg laskimoon 6 kuukauden välein 18 kuukauden ajan) tai atsatiopriinia (suun kautta annoksina 2 mg/kg/vrk 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen 1,5 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan, ja lopuksi 1 mg/kg/vrk 4 kuukauden ajan [näiden 22 kuukauden jälkeen hoito päättyi]). Prednisoniannosta pienennettiin vähitellen, ja sen jälkeen hoitoa jatkettiin pieninä annoksina (noin 5 mg vuorokaudessa) vähintään 18 kuukautta satunnaistamisen jälkeen. Prednisoniannoksen pienentäminen vähitellen ja päätös prednisonihoidon lopettamisesta 18 kuukauden jälkeen jätettiin tutkijan harkintaan.

Kaikkia potilaita seurattiin kuukauteen 28 saakka (10 kuukautta viimeisen rituksimabiinfuusion jälkeen tai 6 kuukautta viimeisen atsatiopriiniannoksen jälkeen). *Pneumocystis jirovecii* -pneumoniaestohoito vaadittiin kaikille potilaaille, joiden CD4+-reseptoria ilmentävien T- solujen

määrä oli alle 250/kuutiomillimetri.

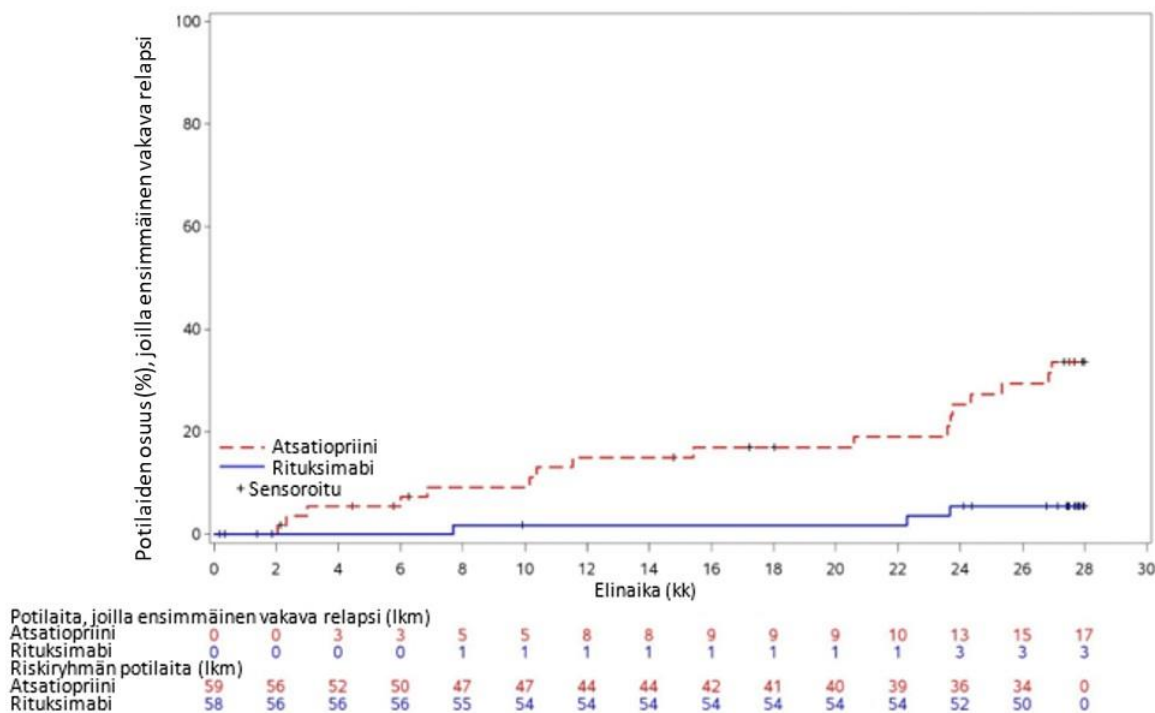
Hoitotuloksen ensisijainen mittari oli vakavien relapsien lukumäärä kuukautena 28.

Tulokset

Vakava relapsi (määriteltiin vaskuliitin aktiivisuuden kliinisten oireiden ja/tai laboratoriolöydösten uusiutumisiksi [BVAS > 0], josta saattoi aiheutua elimen vajaatoimintaa tai elinvaurio tai joka saattoi olla hengenvaarallinen) todettiin kuukautena 28 rituksimabiryhmässä 3 potilaalla (5 %) ja atsatiopriiniryhmässä 17 potilaalla (29 %) ($p = 0,0007$). Lieviä relapseja (eivät hengenvaarallisia eikä niihin liittynyt vakavia elinvarioita) todettiin rituksimabiryhmässä seitsemällä potilaalla (12 %) ja atsatiopriiniryhmässä kahdeksalla potilaalla (14 %).

Kumulatiivista ilmaantuvuutta esittävät käyrät osoittavat, että rituksimabihoitoa saaneilla potilailla aika ensimmäiseen vakavaan relapsiin oli pidempi alkaen kuukaudesta 2. Ero säilyy aina 28 kuukauteen saakka (kuva 3).

Kuva 3: Ensimmäisen vakavan relapsin kumulatiivinen ilmaantuvuus ajan mittaan



Huom.: Potilaat sensoroitiin kuukautena 28, jos heillä ei ollut tapahtumia.

Laboratoriotutkimukset

Kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 34 rituksimabiyläpitohoitoa saaneesta potilaasta 6 potilaalle (18 %) kehittyi lääkevasta-aineita. Lääkevasta-aineista ei aiheutunut ylläpito-hoidon kliinisessä tutkimuksessa selkeää trendiä tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Pediatriset potilaat

Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Tutkimus WA25615 (PePRS) oli avoin, yhden hoitohaaran kontrolloimaton monikeskustutkimus 25 pediatrisella potilaalla (≥ 2 -vuotiaista < 18-vuotiaisiin), joilla oli vaikea, aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti. Tutkimuspotilaiden iän mediaani oli 14 vuotta (vaihteluväli 6–17 vuotta), ja valtaosa potilaista (20/25 [80 %]) oli tyttöjä. Lähtötilanteessa yhteensä 19 potilaalla (76 %) oli granulomatoottinen polyangiitti ja 6 potilaalla (24 %) oli

mikroskooppinen polyangiitti. Tutkimukseen tullessa kahdeksallatoista potilaalla (72 %) tauti oli diagnosoitu äskettäin (13 potilaalla granulomatoottinen polyangiitti ja 5 potilaalla mikroskooppinen polyangiitti), ja 7 potilaalla oli relapsoituva tauti (6 potilaalla granulomatoottinen polyangiitti ja 1 potilaalla mikroskooppinen polyangiitti).

Tutkimusasetelma käsitti alkuvaiheen 6 kuukauden pituisen remission induktiovaiheen ja vähintään 18 kuukauden seurantavaiheen, joka kaiken kaikkiaan kesti enimmillään 54 kuukautta (4,5 vuotta). Potilaille oli tarkoitus antaa vähintään 3 metyyliprednisoloniannosta laskimoon (30 mg/kg/vrk, enintään 1 g/vrk) ennen ensimmäistä laskimoon annettavaa rituksimabi-infuusiota. Metyyliprednisolonia voitiin antaa ylimääräisinä vuorokausiannoksina laskimoon (enintään kolme annosta), jos se oli kliinisesti aiheellista. Remission induktiohoito koostui neljästä kerran viikossa laskimoon annetusta rituksimabi-infusiosta, jonka annos oli 375 mg/m² kehon pinta-alan perusteella, tutkimuspäivinä 1, 8, 15 ja 22 yhdistelmänä suun kautta otettavan prednisolonin tai prednisonin kanssa, joita otettiin annoksina 1 mg/kg/vrk (enintään 60 mg/vrk), ja annos pienennettiin kuukauteen 6 mennessä pienimpään annokseen 0,2 mg/kg/vrk (enintään 10 mg/vrk). Remission induktiovaiheen jälkeen potilaille voitiin tutkijan harkinnan perusteella antaa seuraavat rituksimabi-infusiot kuukautena 6 tai sen jälkeen, jotta PVAS-remissio säilyi ja sairauden aktiivisuus (mukaan lukien etenevä tauti tai pahenemisvaihe) pysyi hallinnassa tai saavutettiin ensimmäinen remissio.

Kaikki 25 potilasta saivat kaikki neljä kerran viikossa annettavaa infuusiota laskimoon 6 kuukautta kestäneen remission induktiovaiheen aikana. Kaikkiaan 25 potilaasta 24 potilasta oli mukana vähintään 18 kuukauden seurannan ajan.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida rituksimabihoidon turvallisuutta, farmakokineettisiä parametreja ja tehoa granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla (≥ 2 -vuotiaista < 18-vuotiaisiin). Tutkimuksen tehoa koskevat tavoitteet olivat eksploraatiivisia, ja ne arvioitiin pääasiassa PVAS-pisteytyksen (Pediatric Vasculitis Activity Score) avulla (taulukko 21).

Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (laskimoon ja suun kautta) kuukauteen 6 mennessä: WA25615-tutkimuksessa mukana olleista 25 potilaasta 24 potilaan (96 %) suun kautta otettava glukokortikoidiannos pienennettiin kuukautena 6 tai kuukauteen 6 mennessä tasolle 0,2 mg/kg/vrk (tai enintään 10 mg/vrk, kumpi näistä oli pienempi) suun kautta otettavan steroidiannoksen tutkimussuunnitelmassa määritellyn pienentämisyksikön aikana.

Suun kautta otettavien glukokortikoidien kokonaiskäytössä havaittiin väheneminen viikosta 1 (mediaani = 45 mg/aa prednisonia vastaava annos [kvartiilivälin pituus: 35–60]) kuukauteen 6 (mediaani = 7,5 mg [kvartiilivälin pituus: 4–10]), minkä jälkeen se oli säilynyt ennallaan kuukautena 12 (mediaani = 5 mg [kvartiilivälin pituus: 2–10]) ja kuukautena 18 (mediaani = 5 mg [kvartiilivälin pituus: 1–5]).

Jatkohoito

Potilaat saivat koko tutkimusjakson aikana 4–28 rituksimabi-infuusiota (enintään 4,5 vuotta [53,8 kuukautta]). Potilaat saivat neljä kertaa enintään 375 mg/m² Rituksimabi-annoksen noin 6 kuukauden välein tutkijan harkinnan mukaan. Yhteensä 25 potilaasta 17 potilasta (68 %) sai lisäksi rituksimabia kuukautena 6 tai sen jälkeen tutkimuksen yleiseen päättymispäivämäärään (Common Close Out) saakka, ja näistä 17 potilaasta 14 sai lisäksi rituksimabihoitoa kuukausina 6–18.

Taulukko 21 Tutkimus WA25615 (PePRS) – PVAS-remissio kuukauteen 1, 2, 4, 6, 12 ja 18 mennessä

Tutkimuskäynti	Vasteena PVAS-remission* saaneiden lukumäärä (vasteluku [%])	95 %:n luottamusväli ^a
	n = 25	
Kuukausi 1	0	0,0%, 13,7%

Kuukausi 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Kuukausi 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Kuukausi 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Kuukausi 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Kuukausi 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
*PVAS-pisteet 0 ja glukokortikoidihoito vähennetty annokseen 0,2 mg/kg/vrk (tai 10 mg/vrk) kumpi on pienempi arviointihetkellä “Tehon tulokset ovat eksploraatiiviset eikä näistä päätetapahtumista ole tehty varsinaista tilastollista testausta rituksimabihoito (375 mg/m² x 4 infuusiota) kuukauteen 6 asti oli kaikille potilaille samanlainen. Jatkoahoito kuukauden 6 jälkeen tutkijan päätöksen mukaan.		

Laboratoriotutkimukset

Koko tutkimusjakson aikana yhteensä 25 potilaasta 4 potilaalle (16 %) kehittyi lääkevasta-aineita. Suppeat tiedot osoittavat, että potilailla, joilla oli todettu lääkevasta-aineita, ei havaittu raportoitujen haittavaikutusten osalta mitään kehityskulkua.

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lääkevasta-aineilla ei ollut selkeää kehityskulkua tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabi-valmisteen käytöstä vaikeaa, aktiivista granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavien < 2-vuotiaiden pediatrien potilasryhmien hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Kliiniset kokemukset tavallisen pemfiguksen hoidosta

PV-tutkimus 1 (tutkimus ML22196)

Tässä satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin rituksimabin ja lyhytaikaisesti pieninä annoksina käytetyn glukokortikoidihoidon (prednisoni) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea pemfigus (74 potilaalla tavallinen pemfigus ja 16 potilaalla kesivä pemfigus). Potilaiden ikä oli 19–79 vuotta, eivätkä he olleet saaneet pemfigukseen aiempaa hoitoa. Tavallista pemfigusta sairastavassa potilasjoukossa 5 potilaalla (13 %) rituksimabiryhmässä ja 3 potilaalla (8 %) tavanomaista prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä oli keskivaikea tauti, ja 33 potilaalla (87 %) rituksimabiryhmässä ja 33 potilaalla (92 %) tavanomaisia prednisoniannoksia saaneessa ryhmässä oli vaikea-asteinen tauti. Taudin vaikeusaste määriteltiin Harmanin kriteerien mukaisesti.

Potilaat ositettiin taudin lähtötilanteen vaikeusasteen (keskivaikea tai vaikea) mukaan ja satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko rituksimabia ja pieniä prednisoniannoksia tai tavanomaisia prednisoniannoksia. Rituksimabiryhmään satunnaistetut potilaat saivat aluksi 1. Tutkimuspäivänä 1000 mg infuusiona laskimoon yhdistelmänä suun kautta otettavan prednisoniannoksen kanssa. Keskivaikeaa tautia sairastavien potilaiden prednisonihoito annostuksella 0,5 mg/kg/vrk lopetettiin vähitellen 3 kuukauden kuluessa, ja vaikea-asteista tautia sairastavien potilaiden suun kautta otettava prednisonihoito annostuksella 1 mg/kg/vrk lopetettiin vähitellen 6 kuukauden aikana. Toinen 1000 mg:n infuusio laskimoon annettiin 15. tutkimuspäivänä. Rituksimabiyläpitoisuuden 500 mg:n infuusiota annettiin kuukausina 12 ja 18. Tavanomaisia prednisoniannoksia saamaan satunnaistetun ryhmän keskivaikeaa tautia sairastavat potilaat saivat aluksi suun kautta otettavaa prednisonia annoksina 1 mg/kg/vrk, ja hoito lopetettiin vähitellen 12 kuukauden aikana, ja vaikea-asteista tautia sairastavat potilaat saivat suun kautta otettavaa prednisonia annoksina 1,5 mg/kg/vrk, ja hoito lopetettiin vähitellen 18 kuukauden aikana. Rituksimabiryhmässä potilaille, joille ilmeni relapsi, voitiin antaa 1000 mg:n rituksimabilisäinfuusio yhdistelmänä uudelleen aloitetun prednisonihoidon tai suurennettujen prednisoniannosten kanssa. Ylläpitohoitoon tai relapsin yhteydessä annetut infuusiota annettiin aikaisintaan 16 viikon kuluttua edellisestä infuusiosta.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli täydellinen remissio (täydellinen epiteelin muodostuminen eikä uusia ja/tai vakiintuneita leesioita) kuukautena 24 ilman prednisonihoitoa vähintään kahteen kuukauteen ($CR_{off} \geq 2$ kuukautta).

PV-tutkimuksen 1 tulokset

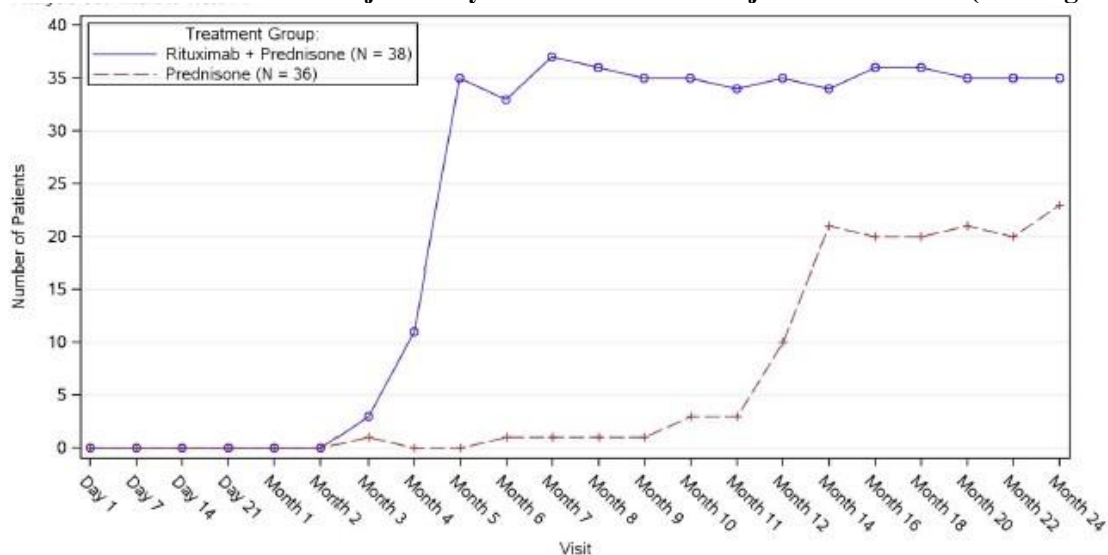
Tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia rituksimabin ja pienten prednisoniannosten käytössä verrattuna tavanomaisiin prednisoniannoksiin, kun tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden täydellistä remissiota ilman prednisonihoitoa vähintään kahteen kuukauteen ($CR_{off} \geq 2$ kuukautta) tarkasteltiin kuukautena 24 (ks. taulukko 22).

Taulukko 22 Niiden tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden prosenttiosuus kuukautena 24, jotka saavuttivat täydellisen remission ilman kortikosteroidihoitoa vähintään kahteen kuukauteen (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT – tavallinen pemfigus)

	Rituksimabi + prednisoni N = 38	Prednisoni N = 36	p-arvo ^a	CI 95 % ^b
Vasteen saaneiden lukumäärä (vasteosuus [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)
^a p-arvo saatu Fisherin eksaktilla testillä, jossa mid-p-arvo on korjattu				
^b 95 %:n luottamusväli on korjattu Newcomben menetelmällä laskettu luottamusväl				

Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saivat rituksimabin ja pienten prednisoniannosten yhdistelmää ja olivat ilman prednisonihoitoa tai saivat vain minimaalista hoitoa (prednisoniannos 10 mg tai vähemmän vuorokaudessa) verrattuna tavanomaisia prednisoniannoksia saaneisiin potilaisiin 24 kuukauden hoitojakson aikana, osoittaa rituksimabin steroideja säästävän tehon (kuva 4).

Kuva 4: Niiden potilaiden lukumäärä ajan mittaan, jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja tai käyttivät kortikosteroideja minimaalisesti (≤ 10 mg/vrk)



Laboratorioarvojen retrospektiivinen post-hoc-arvio

Yhteensä 34 tavallista pemfigusta sairastavasta potilaasta 19 potilaan (56 %) lääkevasta-ainetestistä oli positiivinen 18 kuukauteen mennessä. Tavallista pemfigusta sairastaville rituksimabihoitoa saaville potilaille muodostuvien lääkevasta-aineiden kliininen merkitys on epäselvä.

PV-tutkimus 2 (tutkimus WA29330)

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kaksoislumevalmisteella toteutetussa ja vaikuttavaan

aineeseen vertailevassa monikeskustutkimuksessa rituksimabin tehoa ja turvallisuutta mykofenolaattimofetiiliin (MMF) verrattuna arvioitiin potilailla, jotka sairastivat kohtalaista tai vaikeaa tavallista pemfigusta. Tutkimuksen alussa potilaat saivat suun kautta 60–120 mg:n suuruisen vuorokausiannoksen prednisonia tai vastaavaa (1.0–1,5 mg/kg/vrk), joka vähennettiin annostasolle 60 tai 80 mg/vrk:ssa päivään 1 mennessä. Potilailla oli diagnostisoitu tavallinen pemfigus edeltävien 24 kuukauden aikana ja heidän taudinsa oli havaittu olevan kohtalainen tai vaikea (määritelty taudin aktiivisuutta osoittavaksi PDAI-kokonaispistemääräksi ≥ 15 [PDAI = Pemphigus Disease Area Index]).

Satakolmekymmentäviisi potilasta satunnaistettiin rituksimabi 1000 mg -hoitoon, jota annettiin päivänä 1, päivänä 15, viikolla 24 ja viikolla 26, tai suun kautta annettavaan hoitoon mykofenolaattimofetiiliannoksilla 2 g/vrk 52 viikon ajan yhdistelmänä suun kautta otettavien 60 mg:n tai 80 mg:n prednisoniannosten kanssa; prednisonihoidossa oli tavoitteena pienentää annos tasolle 0 mg/vrk viikkoon 24 mennessä.

Tässä tutkimuksessa ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida viikolla 52 rituksimabin tehoa mykofenolaattimofetiiliin verrattuna pitkäkestoisen täydellisen remission saavuttamisessa. Pitkäkestoiseksi täydelliseksi remissioksi määriteltiin leesioden paraneminen ilman uusia aktiivisia leesioita (eli taudin aktiivisuutta osoittava PDAI-pistemäärä 0) prednisoniannosten ollessa 0 mg/vrk tai vastaavalla hoidolla ja tämän vasteen säilyminen 52 viikon hoitojakson aikana vähintään 16 peräkkäisen viikon ajan.

PV-tutkimuksen 2 tulokset

Tutkimus osoitti rituksimabi-hoidon paremmuuden mykofenolaattimofetiiliin ja suun kautta pienenevinä annoksina otettavien kortikosteroidien yhdistelmään verrattuna. Mittarina käytettiin tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden viikolla 52 saavutettu pitkäkestoisen täydellisen remission ilman kortikosteroidihoitoa ≥ 16 viikon ajaksi (taulukko 23). Valtaosa potilaista modifioitua hoitoaikaan mukaisessa potilasjoukossa oli saanut diagnoosin äskettäin (74 %), ja 26 %:lla potilaista tauti oli vakiintunut (sairauden kesto ≥ 6 kuukautta, ja aiemmin hoidettu tavallinen pemfigus).

Taulukko 23 Niiden tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden prosenttiosuus, jotka olivat viikolla 52 saavuttaneet pitkäkestoisen täydellisen remission ilman kortikosteroidihoitoa vähintään 16 viikon ajaksi (modifioitu hoitoaikaan mukainen potilasjoukko)

	rituksimabi (N = 62)	MMF (N = 63)	Ero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Vasteen saaneiden lukumäärä (vasteisuus [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Äskettäin diagnoosin saaneet potilaat	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Potilaat joilla vakiintunut tauti	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		

MMF = mykofenolaattimofetiili.

Äskettäin diagnoosin saaneet potilaat = sairauden kesto < 6 kuukautta, ei aiemmin hoidettu tavallinen pemfigus.

Potilaat joilla vakiintunut tauti = sairauden kesto ≥ 6 kuukautta, ja aiemmin hoidettu tavallinen pemfigus.

P-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.

Kaikkien toissijaisten parametrien (mukaan lukien kumulatiivinen kortikosteroidiannos suun kautta, sairauden pahenemisvaiheiden kokonaislukumäärä ja muutos terveyteen liittyvässä elämänlaadussa DLQI-indeksillä [Dermatology Life Quality Index] mitattuna) analyysi vahvisti rituksimabin tilastollisesti merkitsevät tulokset mykofenolaattimofetiiliin verrattuna. Toissijaisia päätetapahtumia testattiin ja tarkastettiin monimuotoisuuden varalta.

Altistus glukokortikoideille

Suun kautta otettu kortikosteroidiannos oli huomattavasti pienempi rituksimabihoitoa saaneilla potilailla. Kumulatiivisen prednisoniannoksen mediaani (min, max) viikolla 52 oli rituksimabiryhmässä 2775 mg (450; 22180) ja mykofenolaattimofetiiliryhmässä 4005 mg (900; 19920) ($p = 0,0005$).

Taudin pahenemisvaihe

Taudin pahenemisvaiheiden kokonaislukumäärä oli huomattavasti pienempi rituksimabihoitoa saaneilla kuin mykofenolaattimofetiilia saaneilla (6 vs. 44, $p < 0,0001$), ja potilaita, joilla oli vähintään yksi pahenemisvaihe, oli vähemmän (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratoriotulosten arviot

Yhteensä 63:sta rituksimabia tavallisen pemfiguksen hoitoon saaneesta potilaasta 20 potilaalla (31,7 %) todettiin viikkoon 52 mennessä lääkevasta-aineita (ADA-positiivinen) (19:llä aiheutunut hoidosta ja 1:llä pahentunut hoidosta). Lääkevasta-aineista ei todettu PV-tutkimuksessa 2 selkeää haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisten non-Hodgkin-lymfooma

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 298:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet rituksimabia kerta- tai toistoinfuusiona joko yksinään tai CHOP-hoitoon yhdistettynä (käytetyt rituksimabiannokset vaihtelivat 100–500 mg/m² välillä). Analyysin perusteella populaation tyypillinen arvioitu ei-spesifinen puhdistuma (CL₁) oli 0,14 l/vuorokausi. Arvioitu spesifinen puhdistuma (CL₂), johon B-solut ja tuumorin koko todennäköisesti vaikuttavat, oli 0,59 l/vuorokausi, kun taas arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus (V₁) 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 CL₂-arvon vaihtelevuuteen aineistossa, jossa 161 potilaalle annettiin rituksimabia 375 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan. Potilailla, joilla oli isompi määrä CD19-positiivisia soluja tai leesioita (tuumoreita), oli korkeampi CL₂-arvo. Arvon yksilölliset vaihtelut jäivät kuitenkin suuriksi, vaikka huomioitiin CD19-positiivisten solujen määrä ja leesioiden koko. V₁-arvo vaihteli ihon pinta-alan ja CHOP-hoidon mukaan. Tämä V₁-arvon vaihtelu (27,1 % ja 19,0 %) oli melko pientä, ja siihen vaikuttivat sekä ihon pinta-ala (1,53–2,32 m²) että samanaikainen CHOP-hoito. Ikä, sukupuoli, rotu tai WHO:n suorituskyykyluokka 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/m² kerran viikossa neljän viikon ajan 203:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet rituksimabihoitoa. Keskimääräinen C_{max} 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/m² 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 µg/mL (vaihteluväli 16–582 µg/mL) ja kahdeksannen infuusion jälkeen 550 µg/mL (vaihteluväli 171–1177 µg/mL).

Rituksimabin farmakokineettinen profiili yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa käytettynä (kuusi rituksimabi-infuusiota annoksella 375 mg/m² kuuden CHOP-hoitosyklin ajan) oli samankaltainen kuin pelkällä rituksimabilla havaittu farmakokineettinen profiili.

Pediatristen potilaiden diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, Burkittin lymfooma, Burkittin

leukemia ja Burkitt-tyyppinen lymfooma

Pediatristen potilaiden diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa ja Burkitt-tyyppistä lymfoomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin farmakokinetiikkaa 35:n vähintään 3-vuotiaan potilaan alaryhmässä. Farmakokinetiikka oli verrannollinen kahdessa ikäryhmässä ($\geq 3 - < 12$ -vuotiaat vs. $\geq 12 - < 18$ -vuotiaat). Kummassakin kahdesta induktiosyklistä (hoitosykli 1 ja 2) annettiin kaksi rituksimabi-infuusiota annoksina 375 mg/m^2 laskimoon, minkä jälkeen kummassakin konsolidaatiosyklistä (hoitosykli 3 ja 4) annettiin yksi rituksimabi-infuusio annoksena 375 mg/m^2 laskimoon; tämän jälkeen maksimipitoisuus oli suurimmillaan neljännen infuusion (hoitosykli 2) jälkeen, jolloin geometrinen keskiarvo oli $347 \text{ } \mu\text{g/mL}$. Sen jälkeen maksimipitoisuuden geometrinen keskiarvo oli pienempi (hoitosykli 4: $247 \text{ } \mu\text{g/mL}$). Pienimmät pitoisuudet säilyivät tällä annostuksella (geometriset keskiarvot: $41,8 \text{ } \mu\text{g/mL}$ [ennen hoitosyklin 2 annosta; yhden hoitosyklin jälkeen], $67,7 \text{ } \mu\text{g/mL}$ [ennen hoitosyklin 3 annosta, kahden hoitosyklin jälkeen] ja $58,5 \text{ } \mu\text{g/mL}$ [ennen hoitosyklin 4 annosta, kolmen hoitosyklin jälkeen]). Eliminaation puoliintumisajan mediaani iältään vähintään 3-vuotiailla pediatriisilla potilailla oli 26 päivää.

Rituksimabin farmakokineettiset ominaisuudet diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatriisilla potilailla olivat samankaltaiset kuin aikuisilla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla on havaittu.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole käytettävissä ikäryhmässä ≥ 6 kuukautta – < 3 -vuotiaat, mutta farmakokineettinen ennuste tukee sitä, että altistus (AUC, C_{trough}) tässä ikäryhmässä on verrattavissa ≥ 3 -vuotiaiden ryhmään (taulukko 24). Kasvaimen pienempi koko lähtötilanteessa yhdistetään suurempaan altistukseen pienemmän aikariippuvaisen puhdistuman takia. Kasvaimen koon vaikutus systeemiseen altistukseen pysyy kuitenkin alueella, jossa altistus oli tehokas ja turvallisuusprofiili hyväksyttävä.

Taulukko 24 Farmakokineettisen ennusteen muuttujat rituksimabihoito-ohjelman jälkeen diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatriisilla potilailla

Ikäryhmä	≥ 6 kuukautta – < 3 -vuotiaat	$\geq 3 - < 12$ -vuotiaat	$\geq 12 - < 18$ -vuotiaat
C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC ₁₋₄ sykliit ($\mu\text{g} \cdot \text{vrk/mL}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Tulokset esitetään mediaanina (min – max); C_{trough} ennen 4. syklin annostusta.

Krooninen lymfaattinen leukemia

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

Nivelreuma

Kun rituksimabia annettiin kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein, terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 20,8 vuorokautta (vaihteluväli $8,58\text{--}35,9$ vuorokautta), systeemisen puhdistuman keskiarvo oli $0,23 \text{ l/vrk}$ (vaihteluväli $0,091\text{--}0,67 \text{ l/vrk}$) ja vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli $4,6 \text{ l}$ (vaihteluväli $1,7\text{--}7,51 \text{ l}$). Samojen tulosten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatiin vastaavat keskiarvot systeemille puhdistumalle ($0,26 \text{ l/vrk}$) 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 farmakokineetiikkaa arvioitiin neljässä tutkimuksessa päivinä 1 ja 15 kahden laskimonsisäisesti (i.v.) annetun annoksen jälkeen (2 x 500 mg ja 2 x 1000 mg). Kaikissa näissä tutkimuksissa rituksimabin farmakokineetiikka oli annosriippuvainen tutkitulla rajoitetulla annosalueella. Ensimmäisen 2 x 500 mg:n infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen C_{max} -arvo plasmassa vaihteli arvosta 157 µg/mL arvoon 171 µg/mL. Annoksella 2 x 1000 mg vastaava vaihteluväli oli 298–341 µg/mL. Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen C_{max} -arvo oli 183–198 µg/mL annoksella 2 x 500 mg ja 355–404 µg/mL annoksella 2 x 1000 mg. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika annoksella 2 x 500 mg oli 15–16 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000 mg 17–21 vuorokautta. Keskimääräinen C_{max} -arvo oli molemmilla annoksilla 16–19 % korkeampi toisen infuusion jälkeen verrattuna ensimmäiseen infuusioon.

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

Populaatiossa, jossa TNF-estäjät eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta, farmakokineettiset parametrit olivat saman hoito-ohjelman jälkeen (2 x 1000 mg laskimonsisäisesti 2 viikon välein) samanlaiset, ja maksimipitoisuus seerumissa oli 369 µg/mL ja terminaalisen puoliintumisaajan keskiarvo oli 19,2 vuorokautta.

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

Aikuiset potilaat

Analyysi 97 granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavan potilaan populaatiofarmakokineettisistä tiedoista, kun potilaat saivat rituksimabia 375 mg/m² kerran viikossa neljän viikon ajan, osoitti, että arvioitu terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan 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). Ensimmäisten 180 päivän aikana maksimipitoisuus (C_{max}) oli 372,6 (252,3–533,5) mikrog/mL, päivänä 180 minimipitoisuus (C_{180}) oli 2,1 (0–29,3) mikrog/mL, ja 180 päivän kumulatiivinen aikapitoisuuskuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC_{180}) oli 10302 (3653–21874) mikrog/mL*vrk (mediaani [vaihteluväli]). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit vaikuttavat olevan granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla samankaltaiset kuin nivelerumapotilailla on havaittu.

Pediatriset potilaat

Kahdestakymmenestäviidestä granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavasta lapsesta (ikä 6–17 vuotta), jotka saivat rituksimabia 375 mg/m² kerran viikossa neljä annosta, tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, ja tämän analyysin perusteella laskennallisen terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan mediaani oli 22 vuorokautta (vaihteluväli 11–42 vuorokautta). Rituksimabin keskimääräinen puhdistuma oli 0,221 l/vrk (vaihteluväli 0,0996–0,381 l/vrk), ja jakautumistilavuus oli 2,27 l (vaihteluväli 1,43–3,17 l). Ensimmäisten 180 päivän aikana maksimipitoisuus (C_{max}) oli 382,8 (270,6–513,6) mikrog/mL, päivänä 180 minimipitoisuus

(C180) oli 0,9 (0–17,7) mikrog/mL, ja 180 päivän kumulatiivinen aika-pitoisuuskuvaaajan alle jäävä pinta-ala (AUC₁₈₀) oli 9787 (4838–20446) mikrog/mL*vrk (mediaani [vaihteluväli]). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla samankaltaiset kuin granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla, kun otetaan huomioon kehon pinta-alan vaikutus puhdistuman ja jakautumistilavuuden parametreihin.

Tavallinen pemfigus

Yhteenveto rituksimabi-annoksia 1000 mg päivinä 1, 15, 168 ja 182 saavien tavallista pemfigusta sairastavien aikuisten potilaiden farmakokineettisistä parametreista on taulukossa 25.

Taulukko 25 Tavallista pemfigusta sairastavien aikuisten potilaiden populaatiofarmakokinetiikka PV-tutkimuksessa 2

Parametri	Infuusiosykli	
	1. hoitosykli (1000 mg) päivänä 1 ja päivänä 15 N = 67	2. hoitosykli (1000 mg) päivänä 168 ja päivänä 182 N = 67
Terminaalinen puoliintumisaika (vrk) Mediaani (vaihteluväli)	21,0 (9,3–36,2)	26,5 (16,4–42,8)
Puhdistuma (l/vrk) Keskiarvo (vaihteluväli)	391 (159–1510)	247 (128–454)
Keskusjakautumistilavuus (l) Keskiarvo (vaihteluväli)	3,52 (2,48–5,22)	3,52 (2,48–5,22)

Rituksimabin kahden ensimmäisen antokerran (päivinä 1 ja 15, vastaa 1. hoitosykliä) jälkeen rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla samankaltaiset kuin granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla ja nivelreumapotilailla. Kahden viimeisen antokerran (päivinä 168 ja 182, vastaa 2. hoitosykliä) jälkeen rituksimabin puhdistuma väheni, kun taas keskusjakautumistilavuus pysyi muuttumattomana.

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 molekyylille merkityksellisiä. Rituksimabin karsinogeenisen potentiaalin 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
Trinatriumsitraattidihydraatti (E331)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rituksimabin ja polyvinyylikloridi- tai polyetyleenimuovipussien tai infuusionvälineiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Truxima voidaan säilyttää enintään 30 °C:ssa yhden enintään 10 vuorokauden pituisen jakson ajan, mutta niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylitä. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä koteloon. Jääkaappisäilytyksestä poiston jälkeen Truxima-valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen.

Laimennettu infuusioneste

0.9-prosenttiseen natriumkloridi-infuusionesteeseen laimennettu rituksimabi-infuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 30 vuorokautta +2 °C - 8 °C:ssa ja sen jälkeen 24 tuntia huoneenlämmössä (≤ 30 °C) tai 10 päivää ≤ 30 °C:ssa.

5-prosenttiseen D-glukoosi-infuusionesteeseen 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 $\pm$ 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

Truxima 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

Truxima 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

50 mL:n injektiopullo (kirkasta tyyppin I lasia, butyylikumitulppa) sisältää rituksimabia 500 mg.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo tai 2 (2 x 1) injektiopulloa (monipakkaus)

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Truxima on pakattu steriileihin infuusiokonsentraattipulloihin, jotka on tarkoitettu kerta-annoskäyttöön. Truxima on pyrogeeniton eikä siinä ole säilytysaineita.

Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua Truxima käyttökuntoon saattamista varten. Tarvittava Truxima-annos vedetään aseptisesti infuusiokonsentraattipullostani ja laimennetaan laskettuun rituksimabikonsentraatioon 1-4 mg/mL lisäämällä annos infuusiopussiin, 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 Truxima ei sisällä mitään antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Parenteraalisia lääkevalmisteita on tarkastettava visuaalisesti ennen käyttöönottoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen tai liuosten värjäntymisen varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYN TILUVAN HAL TIJA

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

8. MYYN TILUVAN NUMERO

Truxima 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
EU/1/16/1167/002

Truxima 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
EU/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

9. MYYN TILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. helmikuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. noviem bre 2021

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.(Plant I, CLT1),
23 Academy-ro
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korean tasavalta

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

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

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 määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiiliin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoimisessa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Muut kuin onkologiset käyttöaiheet

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

Valmistetiedot

Lääkärin opas (tietopaketti)

Potilasopas

Potilaskortti

Lääkärin Truxima-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 Truxima-hoidon aloittamista infektioiden, immunosuppression, aiemman/nykyisen immuunijärjestelmään vaikuttavan lääkityksen sekä äskettäin saatujen tai suunniteltujen rokotusten osalta.
- Tarve seurata potilasta Truxima-infuusion aikana ja sen jälkeen mahdollisten infektioiden, etenkin PML:n varalta.
- Yksityiskohtaisia tietoja PML:n riskistä, PML:n säännöllisen diagnostisoinnin tarpeesta sekä riittävästä toimenpiteistä PML:n diagnostisoimiseksi.
- Tarve neuvoa potilasta riskeistä, jotka liittyvät infektoihin ja PML:ään, mukaan lukien ne oireet, joista potilaan on oltava tietoinen sekä kehotus 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 puolisolille tai omaisille.
- Tietoa potilaskortista.

Truxima-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 Truxima-valmistetta, annetaan seuraavat:

Valmistetiedot

Lääkärin opas (tietopaketti)

Truxima-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.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JAPAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Truxima 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
rituksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia.
1 millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, trinitriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia. Lue lisäohjeet pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
100 mg / 10 mL
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen 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.
Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C:ssa) yhden enintään 10 vuorokauden pituisen jakson

ajan, mutta niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylity.

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/1/16/1167/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

truxima 100 mg

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)

Truxima 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**

Truxima 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
rituksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 500 mg rituksimabia.
1 millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, trinitriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia. Lue lisäohjeet pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
500 mg / 50 mL
1 injektiopullo
2 (2 x 1) injektiopulloa (monipakkaus)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen 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.
Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C:ssa) yhden enintään 10 vuorokauden pituisen jakson

ajan, mutta niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylity.

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

truxima 500 mg

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)

Truxima 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)

<u>Truxima (rituksimabi) -potilaskortti (muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin)</u> Miksi minulle on annettu tämä kortti? Tämän lääkkeen käytön aikana voit saada infektioita tavanomaista herkemmin. Tässä kortissa on kerrotaan: • mitä sinun on tiedettävä ennen Truxima-hoidon saamista • millaisia infektion oireet ovat • mitä sinun on tehtävä, jos epäilet saaneesi jonkin infektion. Kortin kääntöpuolella on myös sinun nimesi ja lääkärin nimi ja puhelinnumero. Mitä teen tällä kortilla? • Pidä kortti aina mukana esimerkiksi lompakossa tai käsilaukussa. • Näytä korttia aina lääkärin, sairaanhoitajan tai hammaslääkärin vastaanotokäynneillä, ei pelkästään Truxima-hoidon määränneen lääkärin vastaanotolla. Pidä kortti mukana vielä kahden vuoden ajan viimeisen Truxima-annoksen saamisen jälkeen, koska haittavaikutuksia voi kehittyä vielä useita kuukausia hoidon jälkeenkin. Milloin minulle ei pidä antaa Truxima-hoitoa? Sinulle ei saa antaa Truxima-hoitoa, jos sinulla on jokin aktiivinen infektio tai vakava elimistön immuunipuolustusjärjestelmän häiriö. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä, kuten solunsalpaajahoitoa, jotka saattavat vaikuttaa elimistösi immuunipuolustusjärjestelmään. Millaisia infektion oireet ovat? Tarkkaile seuraavia mahdollisia infektion oireita: • kuume tai jatkuva yskä • laihtuminen • kipu, vaikka et ole satuttanut itseäsi	Mitä muuta minun on syytä tietää? Truxima voi aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa vakavan aivoinfektion, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi eli PML:ksi. Se voi johtaa kuolemaan. • PML:n oireita ovat - sekavuus, muistamattomuus tai ajattelun vaikeus - tasapainovaikeudet tai kävely- tai puhutavan muutokset - kehon toispuoleinen voimattomuus tai voimien heikkeneminen - näön sumeneminen tai näkökyvyn häviäminen. Jos sinulle ilmaantuu jotakin näistä, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Kerro heille myös, että saat Truxima-hoitoa. Mistä saan lisää tietoa? Lisätietoja saat Truximan pakkausselosteesta. Hoidon aloituspäivämäärä ja yhteystiedot Viimeisimmän infuusion päivämäärä: _____ Ensimmäisen infuusion päivämäärä: _____ Potilaan nimi: _____ Lääkärin nimi: _____ Lääkärin yhteystiedot: _____ Pidä aina lista käyttämästäsi lääkkeistä mukana, kun käyt terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on tämän kortin sisältämistä tiedoista kysyttävää.
---	---

- yleinen sairauden tai haluttomuuden tunne.

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

Kerro heille myös, että saat Truxima-hoitoa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Truxima 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten Truxima 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten rituksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Truxima on ja mihin sitä käytetään

Mitä Truxima on

Truximan vaikuttava aine on rituksimabi. Se on tietynlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Rituksimabi sitoutuu veren tietyntyyppisten valkosolujen, eli B-lymfosyyttien, pintaan. Kun rituksimabi sitoutuu tämän solun pintaan, solu kuolee .

Mihin Truximaa käytetään

Truximaa voidaan käyttää usean erilaisen taudin hoidossa aikuisilla ja lapsilla. Lääkärisi voi määrätä Truximaa seuraavien sairauksien hoitoon:

a) Non-Hodgkin-lymfooma

Non-Hodgkin-lymfooma on imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin. Truximaa voidaan antaa aikuisille yksistään tai yhdessä solunsalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa. Jos aikuisille annettu hoito tehoaa, Truxima-hoitoa voidaan jatkaa 2 vuoden ajan alkuvaiheen hoidon päättymisen jälkeen.

Truximaa annetaan lapsille ja nuorille yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa.

b) Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on yleisin aikuisilla esiintyvä leukemia. KLL vaikuttaa tiettyyn lymfosyyttiin, B-soluun, joka syntyy luuytimessä ja kehittyy imusolmukkeissa. Kroonista lymfaattista leukemiam sairastavilla potilailla on liian paljon poikkeavia lymfosyytteja, jotka kerääntyvät pääasiassa luuytimeen ja vereen. Nämä poikkeavat B-lymfosyytit aiheuttavat niitä oireita, joita sinulla ehkä on. Truxima yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin tuhoaa näitä soluja, ja ne poistuvat elimistöstä vaiheittain biologisten prosessien avulla.

c) Nivelreuma

Truximaa käytetään nivelreuman hoitoon. Nivelreuma on nivelten sairaus. B-lymfosyytit ovat mukana aiheuttamassa osaa niistä oireista, joita sinulla on. Truximaa käytetään niiden nivelreumapotilaiden hoitoon, jotka ovat jo kokeilleet joitakin muita lääkkeitä, joiden teho ei ole ollut riittävä tai teho on menetetty, tai ne ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia. Truxima otetaan yleensä yhdessä toisen lääkkeen, metotreksaatin, kanssa.

Truxima hidastaa nivelreuman aiheuttamia nivelvaurioita ja lisää kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

Paras vaste Truxima-hoidolle on havaittu niillä potilailla, joiden verikokeista on löydetty reumafaktori- ja/tai anti-CCP-vasta-aineita (syklisten sitrullinoituneiden peptidien vasta-aine). Nivelreumassa molempien testien tulokset ovat yleensä positiiviset, mikä auttaa diagnoosin tekemisessä.

d) Granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti

Truximaa käytetään aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille granulomatoottisen polyangiitin (jota kutsuttiin aiemmin Wegenerin granulomatoosiksi) tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon. 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.

e) Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

Truximaa käytetään keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon. Tavallinen pemfigus on autoimmuunisairaus, josta aiheutuu kivuliaita rakkuloita iholle sekä suun, nenän, kurkun ja sukupuolielinten limakalvoille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Truximaa

Älä käytä Truximaa

- 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 nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta.

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

Varoitukset ja varotoimet

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

- 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. rasisintakipua, 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 Truximaa. Lääkäri saattaa katsoa erityisen hoidon tarpeelliseksi Truxima-hoidon aikana.

Jos sairastat nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta, kerro lääkärillesi lisäksi

- jos epäilet, että sinulla on infektio, myös lievä sellainen, kuten nuhakuume. Truxima vaikuttaa soluihin, jotka auttavat elimistöä taistelemaan infektioita vastaan. Sinun tulisi odottaa, että infektio on parantunut, ennen kuin voit saada Truximaa. 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 Truximaa tai muutamia kuukausia sen jälkeen, kun olet saanut Truxima-annoksen. Lääkärisi tarkistaa, jos tarvitset rokotuksia, ennen kuin saat Truximaa.

Lapset ja nuoret

Non-Hodgkin-lymfooma

Truximaa voidaan antaa vähintään 6 kuukauden ikäisten lasten ja nuorten non-Hodgkin-lymfooman, etenkin CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, Burkittin lymfooman / Burkittin leukemian (kypsien B-solujen akuutti leukemia) ja Burkitt-tyyppisen lymfooman hoitoon.

Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias.

Granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti

Truximaa voidaan käyttää nuorten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten granulomatoottisen polyangiitin (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon. Truximan käytöstä lapsille ja nuorille muiden sairauksien hoitoon on vähän tietoja.

Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias.

Muut lääkevalmisteet ja Truxima

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. Truxima saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Truximan vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti

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

Raskaus ja imetys

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

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

Truxima erittyy hyvin pienissä määrin rintamaitoon. Koska pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat tuntemattomia, imettämistä ei varmuuden vuoksi suositella Truxima-hoidon aikana eikä 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rituksimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Truxima sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääke sisältää 7 mg polysorbaatti 80:tä (E433) 10 ml:n injektio-pullossa ja 35 mg polysorbaatti 80:tä (E433) 50 ml:n injektio-pullossa, mikä vastaa 0,7 mg/ml (10 ml:n injektio-pullo) tai 3,5 mg/ml (50 ml:n injektio-pullo). Polysorbaatit voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tunnettuja allergioita.

Truxima sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 52,6 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) per 10 mL injektiopullo ja 263,2 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) per 50 mL injektiopullo. Tämä vastaa 2,6 %:a (10 mL injektiopullo) ja 13,2 %:a (50 mL injektiopullo) suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Truximaa annetaan

Miten Truximaa annetaan

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

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

Ennen Truximan antamista annettavat lääkkeet

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

Kuinka kauan ja kuinka usein hoitoa annetaan

a) Jos saat hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan

- *Jos saat pelkkää Truximaa*
Truximaa annetaan kerran viikossa neljän viikon ajan. Toistuvat Truxima-hoitojaksot ovat mahdollisia.
- *Jos saat Truximaa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa*
Truxima annetaan samana päivänä solunsalpaajahoidon kanssa. Tätä hoitoa annetaan tavallisesti 3 viikon välein enintään 8 hoitojakson ajan.
- *Jos hoito tehoaa hyvin, saatat saada Truximaa 2–3 kuukauden välein kahden vuoden ajan.*
Lääkäri saattaa tehdä tähän muutoksia sen mukaan, miten hyvin lääkehoito tehoaa.
- *Jos olet alle 18-vuotias, sinulle annetaan Truximan lisäksi solunsalpaajahoidoa.* Saat Truxima-hoitoa 3,5–5,5 kuukauden aikana enintään 6 kertaa.

b) Jos saat hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan

Jos saat Truximaa yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin, saat Truxima-infuusion ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä yhteensä 6 hoitojakson ajan. Jokainen hoitosykli kestää 28 päivää. Solunsalpaajahoido annetaan Truxima-infuusion jälkeen. Lääkäri päättää, jos sinulle pitää antaa samanaikaisesti muuta tukihoitoa.

c) Jos saat hoitoa nivelreumaan

Yksi hoitojakso koostuu kahdesta erillisestä infuusiosta, joiden väli on 2 viikkoa. Toistuvat Truxima-hoitojaksot ovat mahdollisia. Lääkäri päättää sairautesi merkkien ja oireiden perusteella, milloin Truximaa pitäisi antaa uudelleen. Se saattaa olla tarpeen vasta kuukausien kuluttua.

d) Jos saat hoitoa granulomatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin

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

Jos olet vähintään 18-vuotias ja saat hoitoon hyvän vasteen, saatat saada Truximaa ylläpitohoitoon. Ylläpitohoitoon annetaan kaksi erillistä infuusiota, joiden väli on 2 viikkoa. Tämän jälkeen saat yhden infuusion kuuden kuukauden välein vähintään kahden vuoden ajan. Lääkäri saattaa päättää jatkaa Truxima-hoitoa pidempään (enintään 5 vuotta) sen mukaan, miten vastaat lääkehoitoon.

e) Jos saat hoitoa tavalliseen pemfigukseen

Yksi hoitojakso koostuu kahdesta erillisestä infuusiosta, joiden väli on 2 viikkoa. Jos saat hyvän vasteen hoitoon, sinulle saatetaan antaa Truximaa ylläpitohoitona. Alkuvaiheen hoidon jälkeen ylläpitohoitoa annetaan 1 vuoden kuluttua ja 18 kuukauden kuluttua ja sen jälkeen 6 kuukauden välein.

tarvittaessa tai lääkärin määrittämän hoitoaikataulun mukaan riippuen siitä, miten hyvän vasteen saat 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

Infuusion ensimmäisten 24 tunnin aikana saattaa esiintyä kuumetta, vilunväristyksiä ja vapinaa. Harvemmin joillekin potilaille voi ilmaantua infuusiokohdan kipua, rakkuloita, kutinaa, pahoinvointia, väsymystä, päänsärkyä, hengitysvaikeuksia, verenpaineen kohoamista, hengityksen vinkumista, epämukavia tuntemuksia kurkussa, kielen tai kurkun turpoamista, nenän kutinaa tai vuotamista, oksentelua, ihon punoitusta tai sydämentykytystä, sydänkohtaus tai verihuutaleiden vähyys. Jos sinulla on sydänsairaus tai rasisuuntakipu, nämä reaktiot saattavat pahentua. **Kerro infuusiota antavalle henkilölle heti**, jos sinulle tai lapsellesi 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 Truxima-hoidon, jos nämä reaktiot ovat vakavia.

Infektiot

Kerro lääkärille heti, jos sinulle tai lapsellesi ilmaantuu infektion oireita, kuten

- kuumetta, yskää, kurkkukipua, kirvelystä virtsatessa tai jos tunnet olosi heikoksi tai sairaaksi
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetys. Nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta vakavasta aivoinfektiosta, joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML).
- kuumetta, päänsärkyä ja niskajäykkyyttä, koordinaatiohäiriöitä (ataksia), persoonallisuuden muutos, aistiharhoja, tajunnantason muutos, kouristuskohdauksia tai kooma, sillä ne voivat johtua vakavasta aivoinfektiosta (enteroviraalinen meningoencefaliitti), joka voi johtaa kuolemaan.

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

Jos saat hoitoa nivelreumaan, granulomatoottiseen polyangiittiin, mikroskooppiseen polyangiittiin tai tavalliseen pemfigukseen, löydät nämä tiedot myös lääkärin antamasta Truxima-potilaskortista. Pidä kortti mukasi ja näytä se puolisollesi tai hoitajallesi.

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 havaitset minkä tahansa näistä oireista.**

Muut haittavaikutukset:

- a) **Jos sinä saat tai lapsesi saa hoitoa non-Hodgkin-lymfomaan tai krooniseen lymfaattiseen leukemiaan**

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

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

Yleiset hättävähäikutukset (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 LDH -entsyymipitoisuus, veren alentunut kalsiumpitoisuus
- ihon tuntoaistin poikkeavuudet, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu, tikkailu, 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, 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 epämielinen tunne tai rauhattomuuden tai väsymyksen tunne, vapina, flunssan oireet
- usean elimen toimintavajaus.

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

- veren hyytymishäiriöt, veren punasolujen vähentynyt tuotanto, veren punasolujen lisääntynyt hajoaminen (aplastinen hemolyyttinen anemia), turvonnut 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 hättävähäikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- lyhytaikaisesti kohonnut tiettytyypisten 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.
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoencefaliitti).

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavat lapset ja nuoret

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla esiintyneet haittavaikutukset olivat yleensä samankaltaisia kuin non-Hodgkin-lymfoomaa tai kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla aikuisilla. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kuume, johon liittyi tiettytyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähyyttä, suun limakalvojen tulehdusta tai haavaumia ja allergisia reaktioita (yliherkkyyttä).

b) Jos saat hoitoa nivelreumaan

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

- infektiot, kuten keuhkokuume (bakteeri-infektio)
- virtsaamiskipu (virtsatieinfektio)
- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmaantua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- verenpaineen muutokset, pahoinvointi, ihottuma, kuume, kutinan tunne, nenän vuotaminen tai tukkeutuminen sekä aivastelu, vilunväristykset, nopea sydämen syke ja väsymys
- päänsärky
- muutoksia lääkärin määräämien laboratoriotestien tuloksissa, esim. tiettyjen infektiolta suojaavien proteiinien vähenemistä veressä (immunoglobuliinit).

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

- infektiot, kuten keuhkoputkentulehdus (bronkiitti)
- paineen tunne tai pulsoiva kipu nenän, poskien ja silmien takana (sivuontelotulehdus eli sinuiitti), vatsakipu, oksentaminen ja ripuli, hengitysvaikeudet
- jalan sieni-infektio
- kohonnut veren kolesterolitaso
- ihon harhatuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely tai polttelu, iskias, migreeni, huimaus
- hiusten lähtö
- masennus, ahdistuneisuus
- ruoansulatushäiriöt, ripuli, refluksitauti (mahahapon nousua ruokatorveen), ärsytys ja/tai haavauma kurkussa ja suussa
- kipu ylävatsassa, selässä, lihaksissa ja/tai nivelissä

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

- nesteen kertyminen kasvoihin ja elimistöön
- tulehdus ja/tai ärsytys keuhkoissa tai kurkussa, yskä
- ihoreaktiot, kuten nokkosihottuma, kutina ja ihottuma
- allergiset reaktiot, kuten hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus, kasvojen ja kielen turvotus, pyörtyminen

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

- monimuotoinen oireyhtymä, joka ilmenee muutamia viikkoja Truxima-infuusion jälkeen

- ja johon kuuluu allergisia reaktioita, kuten ihottumaa, kutinaa, nivelkipua, turvonneita imusolmukkeita ja kuumetta
- 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.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- vakava virusinfektio
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoencefaliitti)

Truximan muita harvinaisia haittavaikutuksia ovat veren valkosolujen (neutrofiilien) lasku. Valkosolut auttavat elimistöä taistelussa infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat olla vaikeita (katso lisätietoja tämän kappaleen kohdassa *Infektiot*).

c) Jos sinä saat tai lapsesi saa 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 ihossa
- punastelu tai ihon punoitus
- kuume
- nenän tukkoisuus tai vuotaminen
- 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 jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- B-hepatiitti-infektion uusiutuminen

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- vakava virusinfektio
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoencefaliitti)

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavat lapset ja nuoret:

Haittavaikutukset olivat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla yleensä samantyyppisiä kuin granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla. Yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat infektiot, allergiset reaktiot ja pahoinvointi.

d) Jos saat hoitoa tavalliseen pemfigukseen

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

- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmentua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- päänsärky
- infektiot, kuten infektiot rintakehän alueella
- pitkäkestoinen masennus
- hiustenlähtö.

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

- infektiot, kuten flunssa herpesinfektiot, silmätulehdus, sammas ja virtsatieinfektiot (kipu virtsatessa)
- mielialahäiriöt, kuten ärtyisyys ja masennus
- ihon häiriöt, kuten kutina, nokkosihottuma ja hyvänlaatuisen kyhmyt
- väsymyksen tai huimauksen tunne
- kuume
- nivel- tai selkäkipu
- mahakipu
- lihaskipu
- tavanomaista nopeampi sydämen syke.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- vakava virusinfektio
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoencefaliitti).

Truxima saattaa myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä.

Jos saat Truximaa muiden lääkkeiden kanssa, osa mahdollisesti kokemistasi haittavaikutuksista voi johtua muista lääkkeistä.

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. Truximan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Tätä lääkettä voi myös säilyttää alkuperäisessä kotelossa poissa jääkaapista, alle 30 °C:ssa, yhden

enintään 10 vuorokauden pituisen jakson ajan. Säilytys ei saa kuitenkaan ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää. Tällöin sitä ei saa laittaa enää takaisi jääkaappisäilytykseen.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Truxima sisältää

- Truximan vaikuttava aine on rituksimabi.
10 mL:n injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia (10 mg/mL).
50 mL:n injektiopullo sisältää 500 mg rituksimabia (10 mg/mL).
- Muut aineet ovat natriumkloridi, trinatiumpsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80, ja injektionesteisiin käytettävä vesi. (ks. kohta 2 "Truxima sisältää natriumia").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Truxima on kirkas, väritön liuos, joka toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten.

10 mL:n injektiopullo: 2 injektiopullon pakkaus.

50 mL:n injektiopullo: 1 injektiopullon pakkaus tai 2 (2 x 1) injektiopulloa (monipakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEΕ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

CELLTIRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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