

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ruxience 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Ruxience 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ruxience 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Jokainen millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

Jokainen 10 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg rituksimabia.

Ruxience 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Jokainen millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.

Jokainen 50 ml:n injektioampulli 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 raskasketujen 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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalean ruskehtavankeltainen neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruxience on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavissa käyttöaiheissa:

Non-Hodgkin-lymfooma (NHL)

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

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

Ruxience-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.

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

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

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Ruxience 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 potilaista, joita on aikaisemmin hoidettu monoklonaalisilla vasta-aineilla mukaan lukien rituksimabi, tai potilaista, joiden tauti ei ole reagoinut aiempaan rituksimabi- ja solunsalpaajahoitoon.

Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

Nivelreuma

Ruxience 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.

Ruxiencen on osoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

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

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

Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

Ruxience on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ruxience 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 kuumelääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolilla ja difenhydramiinilla, pitää antaa ennen jokaista Ruxience-infuusiota.

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

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatriksille potilaille pitää antaa esilääkityksenä parasetamolia ja H1-antihistamiinia (= difenhydramiinia tai vastaavaa) 30–60 minuuttia ennen Ruxience-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 lääkytys. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille, joiden lymfosyyttien kokonaismäärä on $> 25 \times 10^9/l$, on suositeltavaa antaa 100 mg prednisonia/prednisolonia laskimoon juuri ennen Ruxience-infuusiota akuuttien infuusioreaktioiden ja/tai sytokiinioreyhtymän 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 Ruxience-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 Ruxience-infuusio annetaan) ennen ensimmäistä Ruxience-infuusiota. Tämän jälkeen Ruxience-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 Ruxience-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 Ruxience-laskimoinfuusiota 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 Ruxience-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 Ruxience-hoidon aikana ja sen jälkeen annettavaksi *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian (PJP) estohoitoa tarpeen mukaan.

Annostus

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista lääkemuotoa.

Non-Hodgkin-lymfooma

Folikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma

Yhdistelmähoito

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

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

Ylläpitohoito

- Aiemmin hoitamaton folikulaarinen lymfooma

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

- Uusiutunut/refraktorinen folikulaarinen lymfooma

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

Monoterapia

- Uusiutunut/refraktorinen folikulaarinen lymfooma

Monoterapiassa suositeltu Ruxience-annos aikuisille potilaille, joilla on III–IV levinneisyysasteen folikulaarinen 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 folikulaarinen lymfooma ja jotka ovat vastanneet aikaisemmin annetulle rituksimabimonoterapiahoidolle, suositusannos on 375 mg/m² annettuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

Aikuisten diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma

Ruxiencen tulisi käyttää yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa. Suositeltu annostus on 375 mg/m² jokaisen kemoterapiasyklin ensimmäisenä päivänä 8 syklin ajan CHOP-hoitoon kuuluvan glukokortikoidin i.v.-infuusion jälkeen. Diffuusin suurisoluisen non-Hodgkin-B-solulymfooman hoidossa rituksimabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yhdistelmähoitoissa muiden solunsalpaajahoitojen kanssa.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

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

Krooninen lymfaattinen leukemia

Ruxiencen 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. Solunsalpaajahoito annetaan Ruxience-infuusion jälkeen.

Nivelreuma

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

Ruxience-hoitojakso koostuu kahdesta 1000 mg:n laskimonsisäisestä infuusiosta. Suositeltu Ruxience-annostus 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 hoitojaksosta. 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 hoitojaksosta. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei havaita näyttöä hoitovasteesta tämän ajan kuluessa.

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

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

Remission induktio aikuisilla

Suosittelut Ruxience-annostus 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

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

Muilla hoitokäytännön mukaisilla immunosuppressiivisilla valmisteilla indusoidun remission Ruxience-ylläpitohoito aloitetaan remission saavuttamisen jälkeisten 4 viikon aikana.

Ruxience pitää antaa kahtena 500 mg:n annoksena infuusiona laskimoon kahden viikon välein. Tämän jälkeen annetaan 500 mg:n annos infuusiona laskimoon 6 kuukauden välein. Ruxiencea 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 Ruxience-ylläpitohoitoa enimmillään 5 vuoteen saakka.

Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

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

Suosittelut Ruxience-annostus 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

Pediatriset potilaat

Non-Hodgkin-lymfooma

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

Ruxiencen 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.

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

Taulukko 1 Ruxience-annostus pediaatrinen potilaiden non-Hodgkin-lymfooman hoidossa

Hoitosykli	Hoitopäivä	Valmisteen antoa koskevat tiedot
Esivaihe (COP)	Ruxiencea ei anneta	-
Induktiojakso 1 (COPADM1)	Päivä -2 (vastaa esivaiheen päivää 6) 1. Ruxience-infuusio	1. induktiojakson aikana annetaan prednisonia osana solunsalpaajahoitoa, ja se pitää antaa ennen Ruxience-infuusiota.
	Päivä 1 2. Ruxience-infuusio	Ruxience annetaan 48 tuntia ensimmäisen Ruxience-infuusion jälkeen.
Induktiojakso 2 (COPADM2)	Päivä -2 3. Ruxience-infuusio	2. induktiojaksossa prednisonia ei anneta Ruxience-infuusion annon aikana.
	Päivä 1 4. Ruxience-infuusio	Ruxience annetaan 48 tuntia kolmannen Ruxience-infuusion jälkeen.
Konsolidaatiojakso 1 (CYM/CYVE)	Päivä 1 5. Ruxience-infuusio	Prednisonia ei anneta Ruxience-infuusion annon aikana.
Konsolidaatiojakso 2 (CYM/CYVE)	Päivä 1 6. Ruxience-infuusio	Prednisonia ei anneta Ruxience-infuusion annon yhteydessä.
Ylläpitojakso 1 (M1)	2. konsolidaatiojakson päivät 25–28 (CYVE) Ruxiencea ei anneta	Alkaa kun 2. konsolidaatiojakson (CYVE) jälkeen perifeeriseksi määräksi on korjautunut ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l ja trombosyytit > 100 x 10 ⁹ /l
Ylläpitojakso 2 (M2)	1. ylläpitojakson päivä 28 (M1) Ruxiencea 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 pediatriisille potilaille: solusalpajahoitojen ja Ruxiencen samanaikainen käyttö

Hoitosuunnitelma	Potilaan taudin levinneisyysaste	Antoa koskevat tiedot
Ryhmä B	III levinneisyysaste sekä suuri LDH-pitoisuus (> N x 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

Suositteltu Ruxience-annostus pediatristen 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 pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin hoidossa.

Ruxiencen ei pidä käyttää alle 2 vuoden ikäisten pediatristen 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).

Iäkkäät

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

Antotapa

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

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisen sytokiiniöireyhtymän ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4). Infuusio on heti keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee oireita vakavasta reaktiosta, etenkin jos esiintyy vakavaa hengenahdistusta, bronkospasmia tai hypoksiaa. Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavia potilaita on tämän jälkeen tutkittava mahdollisen tuumorilyysisyndrooman varalta mm. laboratoriotutkimuksella sekä keuhkoinfiltraattien varalta keuhkojen röntgenkuvauksella. Seuraava koskee kaikkia potilaita: infuusiota ei saa jatkaa ennen kuin kaikki oireet ovat hävinneet ja laboratoriotutkimusten 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 (ks. kohta 4.8) yleensä vähenevät, kun infuusionopeutta hidastetaan. Kun oireet vähenevät, infuusionopeutta voidaan taas nostaa.

Ensimmäinen infuusio

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

Seuraavat infuusiot

Kaikki käyttöaiheet

Seuraavat Ruxience-annokset 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

Suosittelut infuusion 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 Ruxience-annokset 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.

Ainoastaan nivelreuma

Seuraavien infuusioiden vaihtoehtoinen ja nopeampi antotapa

Jos potilaalle ei ole ilmaantunut vakavia infuusioon liittyviä reaktioita ensimmäisen tai sen jälkeen tavanomaisella antonopeudella annettujen 1000 mg:n Ruxience-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

Yliherkkyyys 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 jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Kaikille Ruxience-hoitoa saaville nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville potilaille on annettava Ruxience-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä. 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 annostelun 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 (CSF) 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 puolisolleen tai hoitajalleen, koska on mahdollista, että he huomaavat sellaisia oireita, joista potilas itse ei ole tietoinen.

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

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

Non-Hodgkin-lymfooma ja krooninen lymfaattinen leukemia

Infuusioon liittyvät reaktiot

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

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

Rituksimabin laskimoon annettavan lääkemuodon käytössä on valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoitu vaikea-asteisia, kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Ne ovat ilmaantuneet 30 minuutista 2 tuntiin ensimmäisen laskimoon annettavan rituksimabi-infuusion aloittamisen jälkeen. Näille reaktioille 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 angioödemaa. Tähän reaktioon voi myös liittyä tuumorilyysisyndrooman oireita, kuten hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi) ja lisäksi akuutti hengitystoiminnan pettäminen ja kuolema. Akuuttiin hengitystoiminnan pettämiseen voi liittyä esim. interstitiellinen keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuvissa. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten yhden tai kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Huonon lopputuloksen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on/ollut keuhkojen vajaatoimintaa, sekä niillä, joilla on tuumori-infiltraatteja keuhkoissa. Näiden potilaiden hoidossa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta. Vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa infuusio on heti lopetettava (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava aggressiivista oireidenmukaista hoitoa. Kliinisten oireiden vähennyttyä saattaa jälleen seurata niiden paheneminen, joten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, kunnes tuumorilyysisyndrooma ja keuhkoinfiltraatit ovat hävinneet tai on todettu, että niitä ei ole. Vakava sytokiinioireyhtymä on uusiutunut vain harvoissa tapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kaikkien oireiden häviämisen jälkeen.

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

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

Anafylaktisia ja muita yliherkkyyksireaktioita on raportoitu proteiinien laskimonsisäisen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiinireaktion kohdalla, todelliset yliherkkyyksireaktiot useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyyksireaktion hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä eli adrenaliinia, antihistamiineja ja glukokortikoideja on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että rituksimabihoidon 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 verenpainelääkevalmisteiden käytöstä pidättäytymistä 12 tuntia ennen 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 kardiotoxista solunsalpaajahoidoa, on siksi seurattava huolellisesti.

Hematologinen toksisuus

Vaikka rituksimabi ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa Ruxience-hoitoa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttien määrä $< 75 \times 10^9/l$, sillä tästä potilasryhmästä kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti. 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.

Ruxience-hoidon aikana on tutkittava säännöllisesti täydellinen verenkuvaa mukaan lukien neutrofiili- ja trombosyyttimäärät.

Infektiot

Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä rituksimabihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Ruxiencea ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vakava infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3).

Ruxience-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakavalle infektiolle (ks. kohta 4.8).

Rituksimabia saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumista mukaan lukien fataalia fulminanttia maksatulehdusta. Suurin osa näistä potilaista oli altistunut myös sytotoksiselle solunsalpaajahoidolle. Yhdestä tutkimuksesta saatu rajallinen tieto viittaa siihen, että uusiutunutta tai refraktorista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla rituksimabihoito saattaa pahentaa myös primaarista B-hepatiitti-infektioita. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen Ruxience-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 Ruxience-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

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 infektio-tilaan viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

Rokotukset

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu rituksimabihoidon jälkeen non-Hodgkin-lymfoomaa eikä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella. Ruxience-hoitoa 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 rituksimabiin, 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

Rituksimabia ei suositella potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla (MTX), koska suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ei ole osoitettu.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Rituksimabi voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat liittyä sytokiinien 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 hoitajakson toisen infuusion jälkeen. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus laski myöhempien infuusioiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Raportoidut reaktiot korjautuivat yleensä, kun rituksimabin infuusionopeutta pienennettiin tai infuusio keskeytettiin ja potilaalle annettiin kuumelääkettä, antihistamiinia sekä joissakin tapauksissa tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Sydänpotilaita ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteesta ja tarvittavista interventioista riippuen Ruxience-infuusio keskeytetään tai lopetetaan kokonaan. Infuusio voidaan useimmiten aloittaa uudelleen 50 % pienemmällä nopeudella (esim. nopeus lasketaan 100 mg:sta 50 mg:aan tunnissa), kun oireet ovat kokonaan hävinneet.

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

Ritüksimabihoidon turvallisuudesta ei ole tutkimustietoa kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III) tai vaikeaa, kontrolloimatonta sydänsairautta sairastavien potilaiden hoidossa.

Ritüksimabihoitoa 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 Ruxience-hoidon aloittamista, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin lääkkeen annon aikana. Koska ritüksimabi-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpainelääkevalmisteiden käytöstä pidättäytymistä 12 tuntia ennen Ruxience-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 ritüksimabilla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus, on siksi seurattava huolellisesti (ks. edellä, Infuusioon liittyvät reaktiot).

Infektiot

Ritüksimabihoitoa saavilla potilailla saattaa olla kohonnut riski sairastua infektioihin, mikä johtuu sekä ritüksimabin vaikutusmekanismista että B-solujen tärkeästä roolista normaalin immuunivasteen ylläpitämisessä (ks. kohta 5.1). Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä ritüksimabihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Ruxiencea ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen 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). Ritüksimabihoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakavalle infektiolle esim. hypogammaglobulinemia (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinitasojen määrittämistä suositellaan ennen Ruxience-hoidon aloittamista.

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

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

Enteroviraalista meningoencefaliittia, myös fataalia, on raportoitu ritüksimabi-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 ritüksimabia saaneilla nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla.

Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen Ruxience-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 ritüksimabihoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-

positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Viivästynyt neutropenia

Veren neutrofiilitasot tulee määrittää ennen jokaista Ruxience-infusiota ja säännöllisin välein kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä sekä tapauksissa, joissa infektiioon 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 Ruxienceen, hoito on lopetettava.

Rokotukset

Ennen Ruxience-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 Ruxience-infusiota.

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

Ruxience-hoitoa saavat potilaat voidaan rokottaa inaktivoituilla rokotteilla. Hoitovaste inaktivoituille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Satunnaistetussa tutkimuksessa nivelreumapotilailla havaittiin, että vaste tetanus-tehosterokotukselle oli vastaava rituksimabilla ja metotreksaatilla hoidetuilla potilailla (39 %) kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (42 %). Kuusi kuukautta 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 tarpeellisia rituksimabihoidon aikana, rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen seuraavaa rituksimabi-infusiota.

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

Nivelreumapotilaille samanaikaisesti/myöhemmin annettu DMARD-lääkitys

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

Maligniteetit

Immuunivasteen muuntajat 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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä hetkellä rituksimabin 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 humaanin vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai lääkevasta-aineita (ADA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyysoireita, kun heille annetaan diagnostista tai terapeutista monoklonaalista vasta-ainetta.

283 nivelreumapotilasta sai jatkohoitoa biologisella DMARDilla rituksimabihoiton 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

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

IgG-immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

Vastasyntyneiden lasten B-solupitoisuuksia raskaudenaikaisen rituksimabialtistuksen jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Rituksimabin käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävää, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solumäärän ohimenevää vähenemistä ja lymfosytopeniaa on kuitenkin jonkin verran raportoitu raskauden aikana rituksimabille altistuneiden naisten vastasyntyneillä vauvoilla. Eläinkokeissa on havaittu samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Siksi Ruxiencea ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

Imetys

Vähäiset tiedot rituksimabin erittymisestä rintamaitoon viittaavat 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 rituksimabihoiton aikana eikä mieluiten 6 kuukauteen rituksimabihoiton päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia rituksimabin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty, vaikka farmakologinen vaikutus ja tähän mennessä raportoidut haittavaikutukset viittaavat siihen, että 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 raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen ja progressiivinen multifokaalinen enkefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet rituksimabimonoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajien kanssa on koottu alla olevaan taulukkoon (taulukko 3). Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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.

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

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Bakteeri-infektiot, virusinfektiot, +keuhkoputkentulehdus	Verenmyrkytys, +keuhkokuume, +kuumeinen infektio, +herpes zoster, +hengitystieinfektio, sieninfektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, +akuutti keuhkoputkentulehdus, +sivuontelotulehdus, B-hepatiitti ¹		Vakava virusinfektio ² , <i>pneumocystis jirovecii</i> -infektio	PML	Enteroviraalinen meningoencefalitti ^{2, 3}
Veri ja imukudos	Neutropenia, leukopenia, +kuumeinen neutropenia, +trombosytopenia	Anemia, +pansytopenia, +granulosytopenia	Koagulaatiohäiriöt, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasoissa ⁴	Viivästynyt neutropenia ⁴
Immuunijärjestelmä	Infuusioon liittyvät reaktiot ⁵ , 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				
Psyykkiset 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	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetyks ⁶
Sydän		+Sydäninfarkti ^{5,7} , arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	+Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventrikulaarinen takykardia, +ventrikulaarinen takykardia, +angina, +sydänlihaskeskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt ^{5,7}	Sydämen vajaatoiminta ^{5,7}	
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosytoklastinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi ⁵ , hengityselinsairaus, rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁸	Hengitysvaje ⁵	Keuhkoinfilitraatit
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentaminen, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, nieluärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatuskanavan perforaatio ⁸	
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihottuma, +alopecia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, +iho-oireet			Vaikea rakkulainen ihoreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) ⁸	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatie					Munuaisten vajaatoiminta ⁵	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointisuus, vilustumisen kaltaiset oireet, +uupumus, +vilunväristykset, +usean elimen toimintavajaus ⁵	Infuusiokohdan kipu			

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	Alentuneet IgG-pitoisuudet					
<p>Esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaismäärään (kaikki vaikeusasteet 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.</p> <p>¹ Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti.</p> <p>² Katso myös kohta Infektiot jäljempänä.</p> <p>³ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.</p> <p>⁴ Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset jäljempänä.</p> <p>⁵ Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot jäljempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.</p> <p>⁶ Kraniaaliseen neuropatiaan viittaavat tunnusmerkit ja oireet, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.</p> <p>⁷ Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoksista solunsalpaajahoidoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.</p> <p>⁸ Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.</p>						

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän rituksimabihaarassa verrattuna kontrollihaaraan: 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 piirteet. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (kuten bronkospasmi 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 toiminnanvajausta, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioireyhtymä, 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 rituksimabiyläpitohoitoa (pisimmillään 2 vuotta) saavassa ryhmässä. Kahden vuoden ylläpitojakson aikana ei ilmaantunut kumulatiivista infektioiden aiheuttamaa toksisuutta. Lisäksi muita vakavia virusinfektioita raportoitiin rituksimabihoidon yhteydessä. Kyseessä oli joko uusi infektio tai olemassa olevan infektion uudelleen aktivoituminen tai paheneminen. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Enemmistö potilaista oli saanut rituksimabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai hematopoeettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, 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 häirtavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rituksimabia annettiin monoterapiana 4 viikon ajan, pienellä osalla potilaista esiintyi hematologisia poikkeavuuksia, jotka olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Potilailla raportoitiin vaikeaa asteiden 3 ja 4 neutropeniaa 4,2 %, anemiaa 1,1 % ja trombositopeniaa 1,7 %. Rituksimabiyläpito-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 häirtavaikutusten 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 häirtavaikutuksia 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 häirtavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rituksimabia annettiin monoterapiana, kardiovaskulaarisia häirtavaikutuksia raportoitiin 18,8 %:lla potilaista. Useimmin ilmoitetut häirtat olivat hypotensio ja hypertensio. Infuusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiata (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 häirtavaikutuksina (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 keuhkosairaustapauksia (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 tromboemبولisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboemبولisten 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).

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS) on raportoitu. Tunnusmerkkejä ja oireita olivat mm. näköhäiriöt, pääsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES-/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES:n/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solusalpaajahoito.

Ruoansulatuselimistö

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

IgG-pitoisuus

Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä ylläpito-hoidossa uusiutunutta/refraktorista folikulaarista 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 pediatriisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatriisille potilaille eivät ole tiedossa.

Iho- ja ihonalainen kudokset

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

Eriyisryhmien potilaat - rituksimabimonoterapia

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

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

Uusintahoito

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

Erityisryhmien potilaat – rituksimabiyhdistelmähoito

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 pediatristen 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 hoitamattomalla pitkälle edennyttä 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 rituksimabiannoksia 375 mg/m² 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 hoitamattomalla pitkälle edennyttä 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 solunsalpaajahoitoon.

Kokemukset nivelreumasta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Yhteenveto rituksimabin turvallisuusprofiilista keskivaikeaa tai vaikeaa nivelreumaa sairastavilla potilailla on esitetty seuraavissa kappaleissa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 3100 potilasta sai vähintään yhden hoitajakson, ja seuranta-ajan pituus vaihteli 6 kuukaudesta yli 5 vuoteen. Noin 2400 potilasta sai kaksi tai useampia hoitajaksoja ja yli 1000 potilasta sai viisi tai useampia hoitajaksoja. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyt turvallisuustiedot vastasivat odotettua, rituksimabin kliinisissä tutkimuksissa havaittua haittavaikutusprofiilia (ks. kohta 4.4).

Potilaat saivat 2 x 1000 mg rituksimabia kahden viikon välein metotreksaattihoidon (10–25 mg viikossa) lisäksi. Rituksimabi-infuusiot annettiin 100 mg:n laskimonsisäisen metyyliprednisoloni-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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 hoitojakson yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa rituksimabin käytöstä nivelreuman hoidossa ilmenneiden haittavaikutusten lisäksi, markkinoille tulon jälkeen on raportoitu progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) (ks. kohta 4.4) ja seerumitaudin kaltaisia reaktioita.

Taulukko 4 Yhteenveto haittavaikutuksista nivelreumapotilailla, jotka saivat rituksimabia kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvainen	Harvainen	Hyvin harvainen	Tuntematon
Infektiot	Ylempien hengitysteiden tulehdus, virtsatietulehdukset	Keuhkoputkentulehdus, sivuontelotulehdus, gastroenteriitti, jalkasilsa			PML, B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen	Vakava virusinfektio ¹ , enteroviraalinen meningoencefalitti ²
Veri ja imukudos		Neutropenia ³		Viivästynyt neutropenia ⁴	Seerumitaudin kaltainen reaktio	
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 ravitus		Hyperkolesterolemia				
Psyykkiset häiriöt		Masennus, ahdistuneisuus				
Hermosto	Päänsärky	Parestesia, migreeni, huimaus, iskias				
Sydän				Angina pectoris, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti	Eteislepatus	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia, ripuli, gastroesofageaalinen refluksi, suun haavauma, ylävatsakipu				
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁷	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky/ tuki- ja liikuntaelimiön kipu, nivelrikko, bursiitti				
Tutkimukset	IgM-tasojen lasku ⁶	IgG-tasojen lasku ⁶				
¹ Katso myös kohta Infektiot jäljempänä. ² Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. ³ Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin, jotka on kerätty kliinisten tutkimusten rutiinomaisen laboratorioseurannan yhteydessä. ⁴ Esiintymistiheys perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon. ⁵ Reaktiot, jotka esiintyivät infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä infuusion antamisesta. Katso myös Infuusion liittyvät reaktiot jäljempänä. Infuusion liittyvät reaktiot voivat johtua yliherkkyydestä ja/tai lääkkeen vaikutusmekanismista. ⁶ Mukaan luettu havainnot, jotka on kerätty rutiinomaisen laboratorioseurannan yhteydessä. ⁷ Mukaan luettu fataalit tapaukset.						

Toistuvat hoitojaksot

Toistuvien hoitojaksojen hättävää vaikutusprofiili on samankaltainen kuin ensimmäisessä altistuksessa. Ensimmäisen rituksimabi-altistuksen jälkeen kaikkien hättävää vaikutusten esiintyvyys oli korkeimmillaan ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja väheni sen jälkeen. Nämä haitat olivat lähinnä infuusion liittyviä reaktioita (ilmenevät yleisesti ensimmäisen hoitojakson yhteydessä), nivelreuman pahenemista ja infektiota, jotka kaikki olivat yleisempiä hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana.

Valittujen hättävää vaikutusten kuvaus

Infuusion liittyvät reaktiot

Yleisin hättävää vaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa ilmeni rituksimabi-infuusion yhteydessä, oli infuusion liittyvät reaktiot (ks. taulukko 4). Rituksimabihoitoa saaneista 3189 potilaasta 36 % (1135) koki vähintään yhden infuusion liittyvän reaktion ja 23 % (733/3189) koki infuusion liittyvän reaktion ensimmäisen rituksimabi-altistuksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Myöhempien infuusioiden yhteydessä infuusion liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus väheni. Kliinisissä tutkimuksissa alle 1 % (17/3189) potilaista sai vakavan infuusion liittyvän reaktion. CTC-luokituksen mukaisia asteen 4 infuusion liittyviä reaktioita ja kuolemaan johtaneita tapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. CTC-luokituksen mukaiset asteen 3 tapahtumat ja hoidon keskeyttämiseen johtaneet infuusion liittyvät reaktiot vähenivät joka hoitojaksolla, ja olivat harvinaisia kolmannesta hoitojaksosta eteenpäin. Esilääkityksenä annettu laskimonsisäinen glukokortikoidi vähensi merkittävästi infuusion liittyvien reaktioiden ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Vakavia kuolemaan johtaneita infuusion liittyviä reaktioita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

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

jälkeen. Potilaat, jotka olivat saaneet aikaisemmin vakavan infuusioon liittyvän reaktion jonkin nivelreuman hoidossa käytetyn biologisen lääkehoidon yhteydessä, suljettiin pois tutkimuksesta. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus, luonne ja vaikeusaste olivat yhdenmukaiset aikaisempien havaintojen kanssa. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita 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 rituksimabitoistohoitujen 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 kuuluvat nivelreuma ja käyttö hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolella autoimmuunisairauksissa, mm. systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti.

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 myös 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. Tunnusmerkkejä ja oireita olivat mm. näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES-/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES:n/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoido.

Neutropenia

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

Kliinisten tutkimusten plasebokontrolloidussa vaiheessa vaikea neutropenia kehittyi 0,94 %:lle (13/1382) rituksimabilla hoidetuista potilaista ja 0,27 %:lle (2/731) plaseboryhmän potilaista.

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

Iho- ja ihonalainen kudus

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

Poikkeavat laboratorioarvot

Hypogammaglobulinemiaa (IgG- tai IgM-pitoisuus alle normaalin viitealueen alarajan) on havaittu rituksimabilla hoidetuilla nivelreumapotilailla. Infektioiden kokonaisesiintyvyys tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei lisääntynyt alentuneen IgG- tai IgM-pitoisuuden 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 vaativa. 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).

Kaikkien taulukossa 5 lueteltujen haittavaikutusten ilmaantuvuus rituksimabiryhmässä oli ≥ 5 %. Esiintymistiheys oli suurempi kuin vertailuryhmässä.

Taulukko 5 GPA/MPA-tutkimuksessa 1 kuuden kuukauden hoidon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 5 %:lla rituksimabihoitoa saaneista aikuispotilaista (rituksimabi n = 99) suuremmalla esiintymistiheydellä kuin vertailuryhmässä tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

MedDRA-elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys
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 %

MedDRA-elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	18 %
Dyspepsia	6 %
Ummetus	5 %
Iho ja ihonalainen kudus	
Akne	7 %
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihasspasmit	18 %
Nivelsärky	15 %
Selkäkipu	10 %
Lihashuikkous	5 %
Tuki- ja liikuntaelimestön kipu	5 %
Raajakipu	5 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Perifeerinen ödeema	16 %
Tutkimukset	
Alentunut hemoglobiinipitoisuus	6 %

¹ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

² Katso myös kohta Infektiot jäljempänä.

Ylläpitohoito aikuisilla (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) suuremmalla esiintymistiheydellä kuin vertailuryhmässä tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

MedDRA-elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	
Kuuhkoputkentulehdus	14 %
Nuha	5 %
Vakava virusinfektio ^{1, 2}	tuntematon
Enteroviraalinen meningoencefaliitti ¹	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hengenahdistus	9 %
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	7 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kuume	9 %
Influenssan kaltainen sairaus	5 %
Perifeerinen ödeema	5 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Infuusion liittyvät reaktiot ³	12 %

¹ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

² Katso myös kohta Infektiot jäljempänä.

³Tiedot infuusioon liittyvistä reaktioista esitetään kohdassa ”Valittujen hättavaikutusten kuvaus”.

Kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen rituksimabin autoimmuunisairauksien, mukaan lukien granulomatoottisen polyangiitin ja mikrokooppisen polyangiitin, hoidossa havaitun vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa. Kaikkiaan 4 %:lle rituksimabihoitohaaran potilaista ilmaantui hoidon lopettamiseen johtaneita hättätapahtumia. Suurin osa rituksimabihoitohaarassa esiintyneistä hättätapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Rituksimabihoitohaaran potilaat eivät kokeneet kuolemaan johtaneita hättätapahtumia.

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

Pitkäaikaisseuranta (GPA/MPA-tutkimus 3)

Pitkäkestoisessa havainnoivassa turvallisuustutkimuksessa 97 potilasta, jotka sairastivat granulomatoottista polyangiittia ja mikrokooppista polyangiittia, sai rituksimabihoitoa (keskimäärin 8 infuusiota [vaihteluväli 1–28]) enimmillään 4 vuoden ajan lääkärintensä hoitokäytännön ja harkinnan mukaan. Kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen nivelreuman sekä granulomatoottisen polyangiitin ja mikrokooppisen polyangiitin rituksimabihoitossa vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa, eikä uusia hättavaikutuksia raportoitu.

Pediatriset potilaat

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

Hättavaikutuksiksi katsottiin ne hättätapaaukset, joiden ilmaantuvuus oli $\geq 10\%$. 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 mikrokooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla oli tyypiltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan yhdenmukainen aikuispotilaiden autoimmuunitauteihin liittyvien hyväksytyjen käyttöaiheiden tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (mukaan lukien aikuisten granulomatoottinen polyangiitti ja mikrokooppinen polyangiitti).

Valittujen hättavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

GPA/MPA-tutkimuksessa 1 (remission induktiota koskeva tutkimus aikuisilla) infuusioon liittyviksi reaktioiksi määriteltiin mikä tahansa hättätapahtuma, joka esiintyi 24 tunnin kuluessa infuusiosta ja joka tutkijalääkärinten 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 sytokiinioreyhtymä, 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) rituksimabihoitoaaran 57 potilaasta 7 potilaalle (12 %) ilmaantui vähintään yksi infuusioon liittynyt reaktio. Infuusioon liittyneiden reaktioiden oireiden ilmaantuvuus oli suurinta ensimmäisen infuusion aikana tai sen jälkeen (9 %) ja väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä (< 4 %). Kaikki infuusioon liittyneet reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita, ja valtaosan niistä raportoitiin koskeneen elinjärjestelmäluokkia ”Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina” sekä ”Iho ja ihonalainen kudus”.

Kliinisessä tutkimuksessa, joka koski granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavia pediatria potilaita, raportoidut infuusioon liittyneet reaktiot todettiin pääasiassa ensimmäisen infuusion yhteydessä (8 potilaalla [32 %]), ja ne vähenivät ajan mittaan rituksimabi-infuusioiden 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 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* -infektiota 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 rituksimabihoitoaarasassa olivat ylempien hengitysteiden infektiot, gastroenteriitti, virtsatieinfektiot ja vyöruusu (*herpes zoster*). Vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli kummassakin hoitoaarasassa 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 ANCA-vaskuliittia sairastavilla potilailla.

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

Kardiovaskulaariset häiriöt

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 leukoencefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Tunnusmerkkejä ja oireita olivat mm. näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES-/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES:n/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoidot.

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 pediatriassa ja aikuispotilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus alle normaalin viitealueen alarajan).

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). Infektioiden kokonaisesiintyvyys tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei lisääntynyt 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.

Pediatriassa potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa koko tutkimusjakson aikana kaikkiaan 25 potilaasta 3 potilasta (12 %) raportoiti 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 pediatrialle potilaille eivät ole tiedossa.

Neutropenia

Rituksimabihoitoa GPA/MPA-tutkimuksessa 1 saaneista 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 kudokset

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)

Rituksimabin 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 rituksimabin 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).

Rituksimabin turvallisuusprofiili tavallisen pemfiguksen hoidossa oli yhdenmukainen muiden autoimmuunitauteja koskevien hyväksytyjen 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 $\geq 5\%$:lla rituksimabia tavallisen pemfiguksen hoitoon saaneista potilaista ja joiden ilmaantuvuudessa oli $\geq 2\%$: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 $\geq 5\%$: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 Sammus Virtsatieinfektio	Vakava virusinfektio ^{1, 2} Enteroviraalinen meningoencefaliitti ¹
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Ihon papillooma	
Psyykkiset häiriöt	Pitkittyvä masennus	Vakava masennus Ärtisyys	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	
Sydän		Takykardia	
Ruoansulatuselimistö		Ylävatsakipu	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	Hiustenlähtö	Kutina Urtikaria Iho-oireet	
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Tuki- ja liikuntaelimestön kipu Nivelsärky Selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Voimattomuus Kuume	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ³		
¹ Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. ² Katso myös kohta Infektiot jäljempänä. 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, liihakikoilu, ihon punoitus / kuumat aallot, hypotensio / 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, sieni-infektio ja konjunktiviitti. Kolmella rituksimabiryhmän potilaalla (8 %) oli yhteensä 5 vakavaa infektiota (*Pneumocystis jirovecii* -pneumonia, tulehdusperäinen tromboosi, nikamavälilevyn tulehdus, keuhkoinfektio, stafylokokkiseptis) ja yhdellä tavanomaisia prednisoniannoksia saaneen ryhmän potilaalla (3 %) oli vakava infektio (*Pneumocystis jirovecii* -pneumonia).

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

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 lymfosyyttimäärän 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 lisääntynyttä vakavien infektioiden riskiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on rajoitetusti tietoa saatavilla hyväksytyä suuremmista laskimoon annettavista rituksimabiannoksista. Suurin ihmisellä tutkittu laskimoon annettu rituksimabiannos on tähän mennessä ollut 5000 mg (2250 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 haittatapahtumia. Kaksi haittatapahtumaa raportoitiin, toinen oli influenssan tapaisia oireita rituksimabiannoksella 1,8 g ja toinen oli fataali hengityslama rituksimabiannoksella 2 g.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FA01

Ruxience on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <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 hematopoeettisissa 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 C1q-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-lymfosyytin CD20-antigeeniin on myös osoitettu aiheuttavan ohjelmoitua solujen kuolemaa (apoptoosia).

Perifeeristen B-solujen määrät laskivat alle normaaliarvojen ensimmäisen rituksimabiannoksen jälkeen. Pahanlaatuisten hematologisten tautien vuoksi hoidetuilla potilailla B-solujen palautuminen alkoi 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä ja yleensä arvot palasivat normaaleiksi 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaikka joillakin potilailla palautuminen voi kestää kauemmin (palautumisajan mediaani jopa 23 kuukautta hoidon aloituksesta). Nivelreumapotilailla perifeerisen veren B-solumäärä pieneni heti, kun potilaille oli annettu kaksi 1000 mg:n rituksimabi-infuusiota 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/mikrol kahden kerran viikossa annetun rituksimabi-infusion jälkeen (375 mg/m²), ja useimmilla potilailla määrä pysyi tällä tasolla hoidosta seuraavat 6 kuukautta. Suurimalla osalla potilaista (81 %) havaittiin viitteitä B-solujen palautumisesta, ja kun hoidon päättymisestä oli kulunut 12 kuukautta, heiltä mitattiin arvoja, jotka olivat > 10 solua/mikrol. 18 kuukautta hoidon päättymisestä osuus oli kasvanut 87 %:iin.

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

Folikulaarinen lymfooma

Monoterapia

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta

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 alatyypit 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 solunsalpaajahoitoon 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 ekstrapodaalinen tauti. Hoitovastelukujen ja luuytimeen levinneen taudin välillä

havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio: hoitovasteen sai 40 % potilaista, joilla oli luuytimeen levinnyt tauti. Potilaista, joilla ei ollut luuytimeen levinnyttä tautia, hoitovasteen sai 59 % ($p = 0,0186$). Tätä tulosta ei tukenut asteittainen logistinen regressioanalyysi, jossa seuraavat tekijät havaittiin hoitovastetta ennustaviksi: histologinen tyyppi, lähtötilanteen bcl-2-positiivisuus, resistenssi viimeiselle edeltävälle solunsalpaajahoidolle ja suuri tautimassa.

Hoito kerran viikossa, yhteensä kahdeksan annosta
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 37:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 375 mg/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 ≥ 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-solulymfoomaa 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-solunsalpaajahoitoa (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). Rituksimabi 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 yhdistelmähoitossa muiden solunsalpaajien kanssa (CHOP, MCP, CHVP/interferoni-alfa), 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 solunsalpaajahoidojen kanssa follikulaarisessa lymfoomassa.

Tutkimus	Hoito, potilaiden määrä	Seuranta-ajan mediaani (kk)	Kokonaishoito-vaste (%)	Täydellinen hoitovaste (%)	Mediaani TTF/PFS/EFS (kk)	Kokonais eloon-jääminen (%)
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 rituksimabiylläpitohoitoryhmään (N = 505) tai seurantaryhmään (N = 513). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. Rituksimabiylläpitoitohoidossa 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 tutkijan arvioimana) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna seurantaryhmän potilaisiin, joilla oli aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma (taulukko 9).

Primaarianalyysissa rituksimabiylläpitohoidosta osoitettiin olevan merkittävää hyötyä myös seuraavissa toissijaisissa päätetapahtumissa: 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 rituksimabiylläpitohoidon pitkäaikaishyödyt seuraavien päätetapahtumien suhteen: taudin etenemisestä vapaa elinaika, tapahtumavapaa elinaika, aika seuraavaan lymfoomahoitoon ja aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (taulukko 9).

Taulukko 9 Yhteenveto rituksimabiylläpitohoidon vs. seurantaryhmän tehoa koskevista tuloksista tutkimussuunnitelmassa määritellyssä primaarianalyysissa ja 9 vuoden (mediaani) seurannan jälkeen (loppuanalyysi)

	Primaarianalyysi (seuranta-ajan mediaani 25 kuukautta)		Loppuanalyysi (seuranta-ajan mediaani 9,0 vuotta)	
	Seuranta N = 513	Rituksimabi N = 505	Seuranta N = 513	Rituksimabi N = 505
Primaarinen teho				
PFS (mediaani)	NR	NR	4,06 vuotta	10,49 vuotta
log-rank-testin p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
riskin vähenemä	50 %		39 %	
Sekundaarinen teho				
OS (mediaani)	NR	NR	NR	NR
log-rank-testin p-arvo	0,7246		0,7948	
riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riskin vähenemä	11 %		-6 %	
EFS (mediaani)	38 kuukautta	NR	4,04 vuotta	9,25 vuotta
log-rank-testin p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riskin vähenemä	46 %		36 %	
TNLT (mediaani)	NR	NR	6,11 vuotta	NR
log-rank-testin p-arvo	0,0003		< 0,0001	
riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riskin vähenemä	39 %		34 %	
TNCT (mediaani)	NR	NR	9,32 vuotta	NR
log-rank-testin p-arvo	0,0011		0,0004	
riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riskin vähenemä	40 %		39 %	
ORR*	55 %	74 %	61 %	79 %
Chi-Square-testillä todettu p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Täydellisen vasteen osuus (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	67 %
Chi-Square-testillä todettu p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* ylläpito/hoidon/seurannan päättyessä; loppuanalyysin tulokset perustuvat 73 kuukauden seuranta-aikaan (mediaani). NR: ei saavutettu kliinisen tiedonkeruun katkaisuaikana (not reached at time of clinical cut off), TNCT: aika seuraavaan solunsalpaajahoittoon (time to next chemotherapy treatment); TNL: aika seuraavaan lymfoomahoitoon (time to next anti lymphoma treatment).

Rituksimabiylläpito/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 induktio/hoidon hoitovasteen laadusta (CR, CRu tai PR). Ylläpito/hoidon hyötyä selvittävässä eksploratiivisissa analyyseissä havaittiin, että iäkkäillä potilailla (> 70-vuotiaat) hyöty ei ollut yhtä selkeää, 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 induktio/hoidon jälkeen, satunnaistettiin toisessa vaiheessa saamaan joko rituksimabiylläpito/hoidon (N = 167) tai seurantaan (N = 167). Rituksimabiylläpito/hoidossa annettiin kertainfuusio rituksimabiannoksella 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 vähenemä 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 riskitehyyksien suhteina (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 ylläpito/hoidon satunnaistettujen potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta ajankohdasta, jolloin ylläpito/hoidon satunnaistaminen tapahtui. Ylläpito/hoidon rituksimabilla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkittävään paranemiseen verrattuna pelkkään seurantaan (p < 0,0001, log-rank-testi). Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) tarkoittaa aikaa ylläpito/hoidon satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen, taudin etenemiseen tai kuolemaan. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 42,2 kuukautta rituksimabiylläpito/hoidon saaneilla potilailla ja 14,3 kuukautta pelkässä seurannassa olleilla. Coxin regressioanalyysi osoitti, että etenevän taudin tai kuoleman riski pieneni 61 % rituksimabiylläpito/hoidon saaneilla potilailla verrattuna seurantaryhmään (95 %:n luottamusväli 45–72 %). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna niiden potilaiden osuus, jolla tauti ei edennyt, oli 78 % rituksimabiylläpito/hoidoryhmässä ja 57 % seurantaryhmässä 12 kuukauden kohdalla. Kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi vahvisti, että rituksimabiylläpito/hoidolla saavutettiin merkittävä hyöty verrattuna potilaisiin, jotka olivat pelkässä seurannassa (p = 0,0039, log-rank-testi). Rituksimabiylläpito/hoidon pienensi kuoleman riskiä 56 % (95 %:n luottamusväli 22–75 %).

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

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin vähenemä
	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 %
Alaryhmäanalyysi Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
Täydellinen hoitovaste	14,3	52,8	0,0008	64 %
Osittainen hoitovaste	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

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

Rituksimabiylläpitohoidon suotuista vaikutus varmistui kaikissa analysoiduissa alaryhmissä riippumatta induktiohoidosta (CHOP tai R-CHOP) tai induktiohoidon hoitovasteen laadusta (täydellinen tai osittainen hoitovaste) (taulukko 11). Rituksimabiylläpitohoito 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, rituksimabiylläpitohoito 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-solulymfoma

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 399:lle aikaisemmin hoitamattomalle, iäkkäälle potilaalle (ikä 60–80 vuotta), joilla oli diffuusi suurisoluinen B-solulymfoma, 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 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. Kokonaiseloönjäämisajan 24 kuukauden estimaatti oli 68,2 % R-CHOP-ryhmässä ja 57,4 % CHOP-haarassa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 60 kuukautta, suoritettiin seuraava kokonaiseloönjäämisaikaa koskeva analyysi, joka vahvisti R-CHOP-hoidon paremmuuden verrattuna CHOP-hoittoon ($p = 0,0071$): riski väheni 32 %.

Sekundaariset parametrit (hoitovaste, taudin etenemisestä vapaa aika, taudista vapaa aika, hoitovasteen kesto) vahvistivat R-CHOP-hoidon vaikutuksen verrattuna CHOP-hoittoon. 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 ottava IPI eli International NHL Prognostic Index, Ann Arborin luokitus, ECOG, beeta-2-mikroglobuliini, LDH, albumiini, B-oireet, suuri tautimassa, ekstranodaalinen tauti, luuytimeen levinnyt tauti) tapahtumista vapaan ajan ja kokonaiseloönjäämisajan 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 ottavaa IPI-systeemiä.

Kliiniset laboratoriolöydökset

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-solunsalpaajahoitoa (fludarabiini 25 mg/m², syklofosfamidi 250 mg/m², päivinä 1–3) joka neljäs viikko kuuden syklin ajan tai rituksimabia yhdistettynä FC-solunsalpaajahoitoon (R-FC). Rituksimabia annettiin annostuksella 375 mg/m² ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä ennen solunsalpaajahoitoa ja annostuksella 500 mg/m² seuraavien hoitosykliden ensimmäisenä päivänä. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heitä oli aikaisemmin hoidettu monoklonalisella vasta-aineella tai jos heidän sairautensa ei ollut reagoanut (määritellään osittaisen vasteen puuttumisena vähintään 6 kk:n ajan) fludarabiinille tai jollekin muulle nukleosidianalogille. Tehon selvittämiseksi analysoitiin ensilinjan tutkimuksesta yhteensä 810 potilaan (403 R-FC, 407 FC) tiedot (taulukot 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). Etenemismapaaseen 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
Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: rituksimabi + FC vs. pelkkä FC -
seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta

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

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

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

** Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Taulukko 12b Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito
Riskitiheyksien suhde taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (PFS) Binet-
vaiheessa (ITT) - seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta

Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	Potilasmäärä		Riskitiheyksien suhde (hazard ratio) (95 %:n luottamusväli)	p-arvo (ei säädetty Waldin 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 (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin vähenemä
	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.

* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR). NR (not reached): ei saavutettu, n.a. ei käytettävissä

** Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Tulokset lisätutkimuksista, joissa rituksimabia käytettiin yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (mukaan lukien CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustini ja kladriibiini) aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, ovat myös osoittaneet korkeita kokonaisvasteita ja 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 rituksimabiuusintahoittoa.

Pediatriiset potilaat

Avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa tutkittiin LMB-solunsalpaajahoitoa (Lymphome Malin B, eli kortikosteroidit, vinkristiini, syklofosfamidi, metotreksaatti suurina annoksina, sytarabiini, doksorubisiini, etoposidi ja selkäydinnesteeseen annettava kolmoislääkehoito [metotreksaatti/sytarabiini/kortikosteroidi]) yksinään ja yhdistelmänä rituksimabin kanssa pediatriisilla potilailla, jotka sairastivat aiemmin hoitamattomalla pitkälle edenneellä CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulyymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa. Pitkälle edenneeksi levinneisyysasteeksi määriteltiin III levinneisyysaste sekä kohonnut laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) ("B-high") (LDH > kaksinkertainen laitokohtaiseen 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 analyyseihin 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 jäännöstitäytinä 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 riskitiheyksien suhde 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
	Yksitahoisien log-rank-testin p-arvo 0,0006	
	Korjattu Coxin riskitiheyksien suhde (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
	Yksitahoisien log-rank-testin p-arvo 0,0061	
	Korjattu Coxin mallin riskitiheyksien suhde (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 %)

Lyhenne: CR = täydellinen remissio

Ensisijainen tehon analyysi osoitti, että rituksimabin 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 riskiteheyksien suhde (HR) oli 0,32 (90 %:n luottamusväli 0,17–0,58). Sen sijaan kahden hoitohaaran välillä ei havaittu merkittävää eroa täydellisen remission (CR) saavuttaneiden potilaiden lukumäärässä. Rituksimabihoidon lisäämisestä LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan osoitettiin hyötyä myös toissijaisen päätetapahtuman eli kokonaiseloonjäämisajan suhteen, ja kokonaiseloonjäämisajan riskiteheyksien suhde (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 nivelreuman tunnusmerkkien ja oireiden lievittämisessä potilailla, joilla on riittämätön hoitovaste TNF-estäjille, osoitettiin keskeisessä satunnaistetussa kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1).

Tutkimuksessa 1 arvioitiin 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 rituksimabipitkäaikaishoidosta ovat riittämättömät, erityisesti kiinteiden kasvainten kehittymistä ja PML:ää koskevaa riskiä ei ole selvitetty.

Taudin aktiivisuuteen perustuvat tulokset

Rituksimabi yhdessä metotreksaatin kanssa nosti merkittävästi 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 merkittävää 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 %)**

	Tulos†	Plasebo + MTX	Rituksimabi + MTX (2 x 1000 mg)
Tutkimus 1		N = 201	N = 298
	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 tai potilaat eivät sietäneet hoitoja. Rituksimabin ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla havaittiin radiologisesti viikolla 56 merkitsevästi vähemmän nivelvaurion 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 erosiivista etenemistä 56 viikon aikana (taulukko 16).

Taulukko 16 Radiologiset tulokset yhden vuoden kohdalla (mITT-populaatio)

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

150 potilasta, jotka alun perin satunnaistettiin saamaan plaseboa + MTX:a tutkimuksessa 1, sai vuoden aikana vähintään yhden hoitajakson rituksimabia + MTX:a

* 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.

Fyysistä toimintakykyä ja elämänlaatua koskevat tulokset

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).

Terveyteen 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)
	N = 201	N = 298
Keskimääräinen muutos HAQ-DI-indeksissä	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Keskimääräinen muutos FACIT-F-pisteissä	-0,5	-9,1***
	N = 197	N = 294
Keskimääräinen muutos SF-36 PHS-asteikossa	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Keskimääräinen muutos SF-36 MHS-asteikossa	1,3	4,7**
% SF-36 MHS 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 rituksimabille yhdessä metotreksaatin kanssa kuin seronegatiiviset potilaat.

Rituksimabihoidon 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 toistui 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).

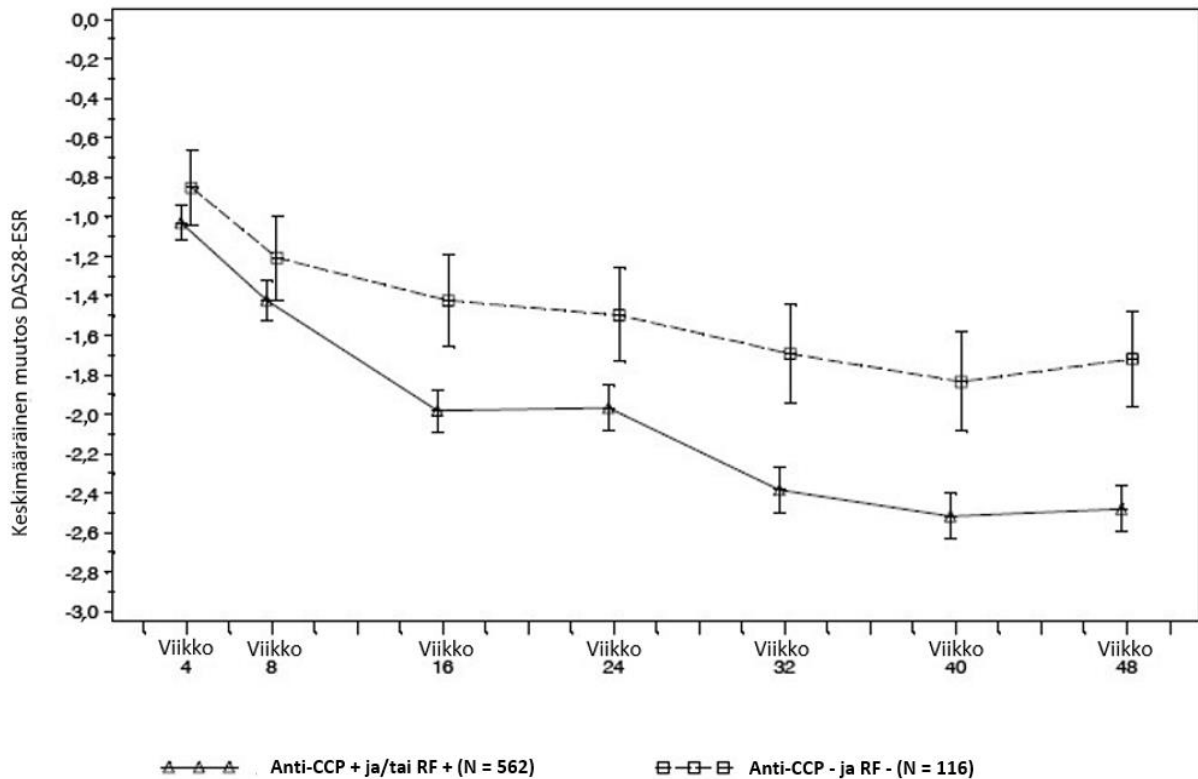
Taulukko 18 Yhteenveto tehosta lähtötilanteen autovasta-ainestatuksen perusteella

	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: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

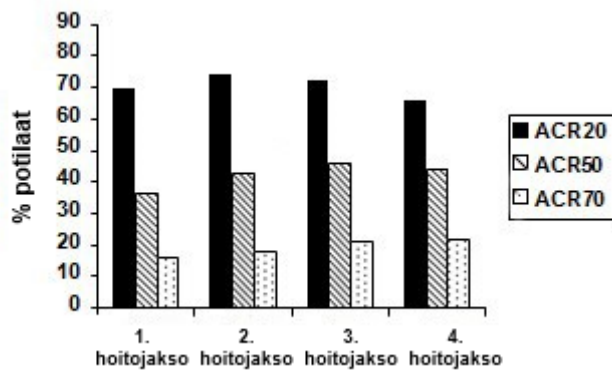
Kuva 1: DAS28-ESR-arvon muutos lähtötilanteesta autovasta-ainestatuksen perusteella



Toistuvien hoitojen pitkäaikaisteho

Annettaessa toistuvia hoitoja rituksimabilla metotreksaattina yhdistettynä saavutettiin pysyvää parannusta nivelreuman kliinisissä tunnusmerkeissä ja 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 hoitajakson 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 nivelreuman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Kliininen kokemus granulomatoottisen polyangiitin (GPA) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) hoidossa

Remission induktio aikuisilla

GPA/MPA-tutkimuksessa 1 yhteensä 197 vähintään 15-vuotiasta potilasta, jotka sairastivat vaikeasteista, aktiivista granulomatoottista polyangiittia (75 %) ja mikroskooppista polyangiittia (24 %), otettiin mukaan ja sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin vaikuttavaa vertailuainetta ja jossa selvitettiin valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko suun kautta päivittäin syklofosfamidia (2 mg/kg/vrk) 3–6 kuukauden ajan tai rituksimabia (375 mg/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
<ul style="list-style-type: none"> • CI = luottamusväli (confidence interval). • * Huonoimman tapauksen paikkaus <p>^a Vertailukelpoisuus osoitettiin, koska alempi tulos (-3,2 %) oli suurempi kuin ennalta määritetty</p>			

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 syklofosfamidiryhmissä.

Laboratoriotutkimukset

Remission induktiota koskeneessa tutkimuksessa rituksimabihoitoa saaneista potilaista yhteensä 23/99 (23 %) todettiin 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

Prospektiivisessä, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa yhteensä 117 potilasta (88 sairasti granulomatoottista polyangiittia, 24 sairasti mikrokooppista polyangiittia ja 5 sairasti munuaisiin rajoittunutta ANCA-vaskuliittia), joiden sairaus oli remissiassa, satunnaistettiin saamaan atsatiopriinia (59 potilasta) tai rituksimabia (58 potilasta). Mukana olleet potilaat olivat iältään 21–75-vuotiaita ja sairastivat äskettäin diagnosoitua tai uusiutunutta sairautta, joka oli täydellisessä remissiassa glukokortikoideista ja syklofosfamidipulssihoidosta 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 mikrokooppisen 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 metyyliprednisolonia pulssihoitona, ja syklofosfamidia pulssihoitona, kunnes saavutettiin remissio 4–6 kuukauden kuluttua. Potilaat satunnaistettiin tänä ajankohtana, kuitenkin enintään 1 kuukauden kuluessa viimeisen syklofosfamidipulssihoidon jälkeen, saamaan joko rituksimabia (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 rituksimabi-infuusion jälkeen tai 6 kuukautta viimeisen atsatiopriiniannoksen jälkeen). *Pneumocystis jirovecii* -pneumoniaestoito vaadittiin kaikille potilaille, joiden CD4+-reseptoria ilmentävien T-solujen määrä oli alle 250/kuutiomillimetri.

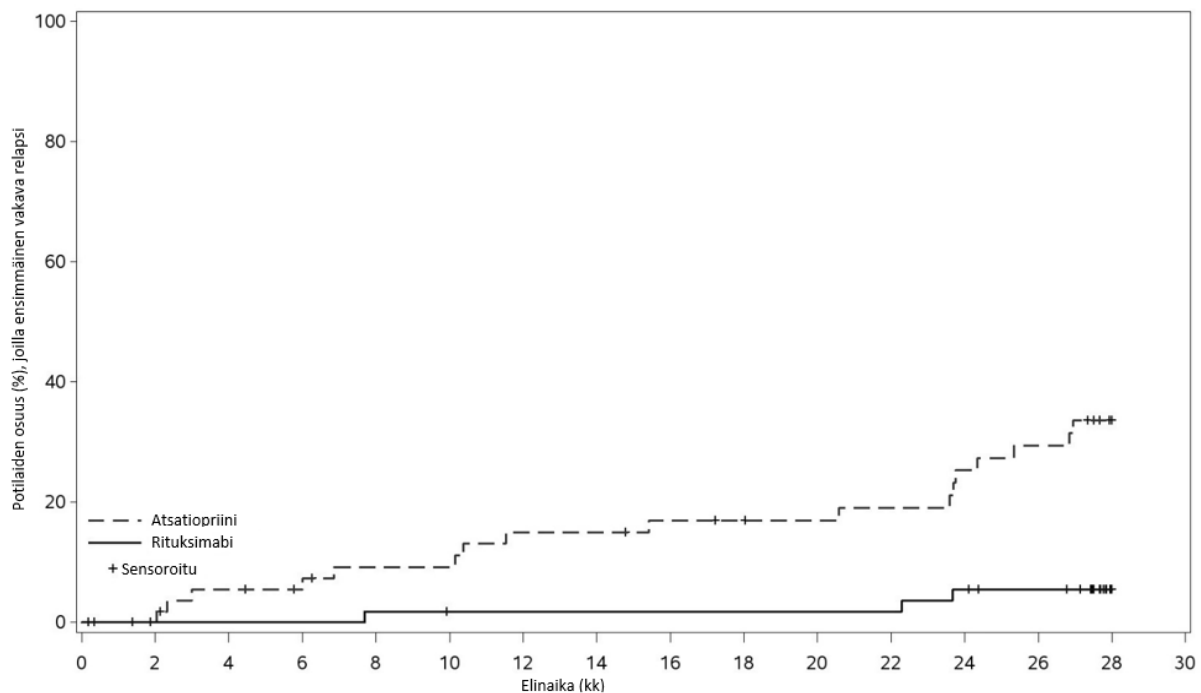
Hoitotuloksen ensisijainen mittari oli vakavien relapsien lukumäärä kuukautena 28.

Tulokset

Vakava relapsi (määriteltiin vaskuliitin aktiivisuuden kliinisten oireiden ja/tai laboratoriolöydösten uusiutumiseksi [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



Potilaita, joilla ensimmäinen vakava relapsi (lkm)															
Atsatiopriini	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituksimabi	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Riskiryhmän potilaita (lkm)															
Atsatiopriini	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituksimabi	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

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

Laboratoriotutkimukset

Kliinisessä tutkimuksessa rituksimabiylläpitohoitoa saaneesta yhteensä 34 potilaasta 6 potilaalle (18 %) kehittyi lääkevasta-aineita. Lääkevasta-aineilla ei ollut ylläpitohoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa selkeää trendiä tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Pediatriset potilaat

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

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 metyyliiprednisoloniannosta laskimoon (30 mg/kg/vrk, enintään 1 g/vrk) ennen ensimmäistä laskimoon annettavaa rituksimabi-infuusiota. Metyyliiprednisolonia voitiin antaa ylimääräisinä vuorokausiannoksina laskimoon (enintään kolme annosta), jos se oli kliinisesti aiheellista. Remission induktiohoito koostui neljästä kerran viikossa laskimoon annetusta rituksimabi-infuusiosta, 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-infuusiot 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 pediatrisilla 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 rituksimabiannoksen 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		
^a Tehon tulokset ovat eksploraatiiviset eikä näistä päätetapahtumista ole tehty varsinaista tilastollista testausta		
Rituksimabihoito (375 mg/m ² x 4 infuusiota) kuukauteen 6 asti oli kaikille potilaille samanlainen. Jatkohoito 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 rituksimabin 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)

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 rituksimabia infuusiona laskimoon yhdistelmänä suun kautta otettavan prednisoniannoksen kanssa. Keskivaikeaa tautia sairastavien potilaiden suun kautta otettava 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. Rituksimabiylläpitohoidon 500 mg:n infuusiota annettiin kuukausina 12 ja 18. Tavanomaisia prednisoniannoksia saamaan satunnaistetun ryhmän keskiarvoa 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, joilla 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 (CRoff \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 (CRoff \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)

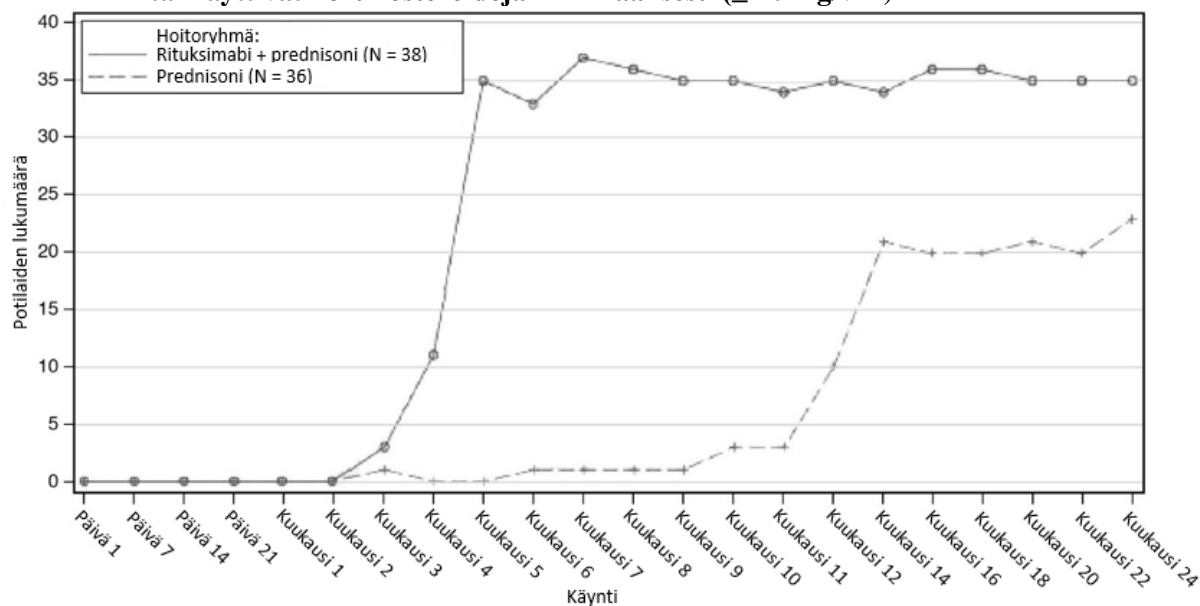
	Rituksimabi + prednisoni N = 38	Prednisoni N = 36	p-arvo^a	CI 95 %^b
Vasteen saaneiden lukumäärä (vasteosuus [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)

^a p-arvo saatu Fisherin eksaktilla testillä, jossa mid-p-arvo on korjattu

^b 95 %:n luottamusväli on korjattu Newcomben menetelmällä laskettu luottamusväli

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

Tavallista pemfigusta sairastavasta yhteensä 34 potilaasta 19 potilaan (56 %) lääkevasta-ainetesti 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 diagnosoitu tavallinen pemfigus edeltävien 24 kuukauden aikana ja heidän tautinsa 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 leesioiden 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 hoitajakson aikana vähintään 16 peräkkäisen viikon ajan.

PV-tutkimuksen 2 tulokset

Tutkimus osoitti rituksimabihoidon paremmuuden mykofenolaattimofetiiliin ja suun kautta pienenevinä annoksina otettavien kortikosteroidien yhdistelmään verrattuna. Mittarina käytettiin tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden viikolla 52 saavutettu pitkäkestoinen täydellinen remissio ilman kortikosteroidihoitoa ≥ 16 viikon ajaksi (taulukko 23). Valtaosa potilaista modifioitussa hoitoaikeen 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 vähintään 16 viikon ajaksi ilman kortikosteroidihoitoa (modifioitu hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)

	Rituksimabi (N = 62)	MMF (N = 63)	Ero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Vasteen saaneiden lukumäärä (vasteosuus [%])	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 %)		
<p>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.</p>				

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 vahvasti 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:sta non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavasta potilaasta, 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

loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli 22 vuorokautta (arvioitu mediaani), vaihteluväli oli 6,1–52 vuorokautta. CD19-positiivisten solujen määrä lähtötasolla ja mitattavissa olevien tuumorileesioiden koko vaikuttivat osittain rituksimabin CL_2 -arvon vaihtelevuuteen aineistossa, jossa 161 potilaalle annettiin rituksimabia 375 mg/m^2 laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan. Potilailla, joilla oli suurempi määrä CD19-positiivisia soluja tai leesioita (tuumoreita), oli korkeampi CL_2 -arvo. Arvon yksilölliset vaihtelut jäivät kuitenkin suuriksi, vaikka huomioitiin CD19-positiivisten solujen määrä ja leesioiden koko. V_1 -arvo vaihteli ihon pinta-alan ja CHOP-hoidon mukaan. Tämä V_1 -arvon vaihtelu (27,1 % ja 19,0 %) oli melko pientä, ja siihen vaikuttivat sekä ihon pinta-ala (1,53–2,32 m^2) että samanaikainen CHOP-hoito. Ikä, sukupuoli tai WHO:n suorituskykyluokka eivät vaikuttaneet rituksimabin farmakokinetiikkaan. Tämän analyysin perusteella voidaan olettaa, että rituksimabiannoksen muuttaminen mitattujen kovariaattien mukaan ei vähennä merkittävästi vaihtelua rituksimabin farmakokineettisissä parametreissa.

Rituksimabia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 375 mg/m^2 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 mikrog/ml (vaihteluväli 77,5–996,6 mikrog/ml). Rituksimabia oli osoitettavissa potilaiden seerumissa noin 3–6 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.

Rituksimabia annettiin annoksella 375 mg/m^2 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 mikrog/ml (vaihteluväli 16–582 mikrog/ml) ja kahdeksannen infuusion jälkeen 550 mikrog/ml (vaihteluväli 171–1177 mikrog/ml).

Rituksimabin farmakokineettinen profiili yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa käytettynä (kuusi rituksimabi-infusiota annoksella 375 mg/m^2 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-infusiota annoksina 375 mg/m^2 laskimoon, minkä jälkeen kummassakin konsolidaatiosyklistä (hoitosykli 3 ja 4) annettiin yksi rituksimabi-infusio annoksena 375 mg/m^2 laskimoon; tämän jälkeen maksimipitoisuus oli suurimmillaan neljännen infuusion (hoitosykli 2) jälkeen, jolloin geometrinen keskiarvo oli 347 mikrog/ml. Sen jälkeen maksimipitoisuuden geometrinen keskiarvo oli pienempi (hoitosykli 4: 247 mikrog/ml). Pienimmät pitoisuudet säilyivät tällä annostuksella (geometriset keskiarvot: 41,8 mikrog/ml [ennen hoitosyklin 2 annosta; yhden hoitosyklin jälkeen], 67,7 mikrog/ml [ennen hoitosyklin 3 annosta, kahden hoitosyklin jälkeen] ja 58,5 mikrog/ml [ennen hoitosyklin 4 annosta, kolmen hoitosyklin jälkeen]). Eliminaation puoliintumisajan mediaani iältään vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla oli 26 päivää.

Rituksimabin farmakokineettiset ominaisuudet diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatrisilla 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 systeeminen altistus (AUC, C_{trough}) tässä ikäryhmässä on verrattavissa ≥ 3 -vuotiaiden ryhmään (taulukko 24). Kasvaimen pienempi koko lähtötalanteessa 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 diffusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatriisilla potilailla

Ikäryhmä	≥ 6 kuukautta – < 3-vuotiaat	≥ 3 – < 12-vuotiaat	≥ 12 – < 18-vuotiaat
C _{trough} (mikrog/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC ₁₋₄ sykliä (mikrog*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/m² ensimmäisessä hoitosykliissä ja nostettiin annokseen 500 mg/m² jokaisessa seuraavassa viidessä hoitosykliissä. Viidennen 500 mg/m² -annoksen jälkeen keskimääräinen C_{max} (N = 15) oli 408 mikrog/ml (vaihteluväli 97–764 mikrog/ml) ja keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika 32 vuorokautta (vaihteluväli 14–62 vrk).

Nivelreuma

Kun rituksimabia annettiin kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein, keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika oli 20,8 vuorokautta (vaihteluväli 8,58–35,9 vuorokautta), keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli 0,23 l/vrk (vaihteluväli 0,091–0,67 l/vrk) ja keskimääräinen vakaan tilan aikainen jakautumistilavuus oli 4,6 l (vaihteluväli 1,7–7,51 l). Samoista tiedoista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatiin vastaavat keskimääräiset arvot systeemille puhdistumalle (0,26 l/vrk) ja puoliintumisajalle (20,4 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ihon pinta-ala ja sukupuoli olivat merkittävimmät farmakokineettisten parametrien yksilöllisiä eroja selittävät kovariaatit. Kun tulokset korjattiin ihon pinta-alan suhteen, miespuolisilla tutkimushenkilöillä jakautumistilavuus oli suurempi ja puhdistuma oli nopeampi kuin naispuolisilla tutkimushenkilöillä. Sukupuoleen liittyvien farmakokineettisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä eivätkä ne vaadi annostuksen muuttamista. Farmakokineettisiä tietoja ei ole käytettävissä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin neljässä tutkimuksessa päivinä 1 ja 15 kahden laskimonsisäisesti (i.v.) annetun annoksen jälkeen (2 x 500 mg ja 2 x 1000 mg). Kaikissa näissä tutkimuksissa rituksimabin farmakokinetiikka oli annosriippuvainen tutkitulla rajoitetulla annosalueella. Ensimmäisen 2 x 500 mg:n infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen C_{max}-arvo plasmassa vaihteli arvosta 157 mikrog/ml arvoon 171 mikrog/ml. Annoksella 2 x 1000 mg vastaava vaihteluväli oli 298–341 mikrog/ml. Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen C_{max}-arvo oli 183–198 mikrog/ml annoksella 2 x 500 mg ja 355–404 mikrog/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 farmakokinetiikkaa 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 mikrog/ml arvoon 175 mikrog/ml. Annoksella 2 x 1000 mg vastaava vaihteluväli oli 317–370 mikrog/ml. Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen C_{max}-arvo oli 207 mikrog/ml annoksella 2 x 500 mg ja vaihteli välillä 377–386 mikrog/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.

Populaatioissa, jossa TNF-estäjät eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta, farmakokineettiset parametrit olivat saman hoito-ohjelman jälkeen (2 x 1000 mg i.v. 2 viikon välein) samanlaiset, ja maksimipitoisuus seerumissa oli 369 mikrog/ml ja keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika 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 loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaikan 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 (C₁₈₀) oli 2,1 (0–29,3) mikrog/ml, ja 180 päivän kumulatiivinen aika-pitoisuuskuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC₁₈₀) oli 10302 (3653–21874) mikrog/ml*vrk (mediaani [vaihteluväli]). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit vaikuttavat olevan granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla samankaltaiset kuin nivelreumapotilailla on havaittu.

Pediatriiset 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 puoliintumisaikan 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-pitoisuuskuvaajan 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 rituksimabiannoksia 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	391	247

(vaihteluväli)	(159–1510)	(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 rituksimabia (20.–50. tiineyspäivänä). Tutkimuksissa ei havaittu viitteitä rituksimabin sikiötoksisuudesta. Sikiöiden lymfoidisissa elimissä havaittiin kuitenkin annoksesta riippuvaa farmakologista B-solujen vähenemistä, mikä jatkui vielä syntymän jälkeen, ja siihen liittyi myös vastasyntyneiden eläinten IgG-pitoisuuden pieneneminen. Eläinten B-soluarvot palautuivat normaalitasolle 6 kuukauden kuluessa syntymän jälkeen eikä tämä heikentänyt rokotusvastetta.

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

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ruxiencen ja polyvinyylidikloridi- tai polyetyleenimuovipussien tai infuusiovälineiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

24 kuukautta

Laimennettu lääkevalmiste

- Natriumkloridiliuoksella tehdyn aseptisen laimentamisen jälkeen 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella laimennettu Ruxience-infuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 35 vuorokautta 2 °C–8 °C:ssa ja sen jälkeen vielä 24 tuntia ≤ 30 °C:ssa.
- D-glukoosiliuoksella tehdyn aseptisen laimentamisen jälkeen 5-prosenttisellä D-glukoosiliuoksella laimennettu Ruxience-infuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa ja sen jälkeen vielä 24 tuntia ≤ 30 °C:ssa.

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

6.4 Säilytys

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruxience 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

10 ml:n injektiopullo (kirkasta tyyppin I lasia, klooributyylikumitulppa) sisältää rituksimabia 100 mg. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Ruxience 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua Ruxience-valmisteen käyttökuntoon saattamista varten. Tarvittava Ruxience-annos vedetään aseptisesti infuusiokonsentraattipullosta ja laimennetaan laskettuun rituksimabikonsentraatioon 1–4 mg/ml lisäämällä annos infuusiopussiin, jossa on steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi- tai 5-prosenttista D-glukoosi-infuusionestettä. Sekoitetaan varovaisesti kääntämällä pussia ylösalaisin. Näin menetellen vaahtoaminen voidaan välttää. Laimennettujen infuusionesteiden steriiliys on varmistettava. Aseptinen työskentely on välttämätöntä, sillä Ruxience ei sisällä mitään antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Parenteraalisia lääkevalmisteita on tarkastettava visuaalisesti ennen käyttöönottoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen tai liuosten värjäytymisen varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ruxience 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

EU/1/20/1431/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2023

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