

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ruxience 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ruxience 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ruxience 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks ml sisaldab 10 mg rituksimabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg rituksimabi.

Ruxience 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks ml sisaldab 10 mg rituksimabi.

Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg rituksimabi.

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni veidi kütlev, värvitu kuni helepruunikas-kollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ruxience on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel järgmistel näidustustel:

Mitte-Hodgkini lümfoom (NHL)

Ruxience on varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidele näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks kombinatsioonis keemiaraviga.

Säilitusravi Ruxience'iga on näidustatud follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile.

Ruxience'i monoterapia on näidustatud III...IV staadiumi follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on kemoterapeutikumide suhtes resistentne või kellel on keemiaravi järgselt haigus kaks või enam korda taastekkinud.

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

Ruxience kombinatsioonis keemiaraviga on näidustatud eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), Burkitti lümfoomi (*Burkitt lymphoma*, BL) / Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia, BAL) või Burkitti lümfoomi tunnustega lümfoomi (*Burkitt-like lymphoma*, BLL) raviks lastele (vanuses ≥ 6 kuud... < 18 aastat).

Krooniline lümfotsütleukeemia (KLL)

Ruxience kombinatsioonis keemiaraviga on näidustatud eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsütleukeemiaga patsientide raviks. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta on saadud vähe andmeid patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega (sealhulgas rituksimab) või kes ei ole allunud eelnevale rituksimabiga ravile pluss keemiaravile.

Lisateave vt lõik 5.1.

Reumatoidartriit

Ruxience kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust või kes ei talu teisi haigust modifitseerivaid antireumaatilisi ravimeid (*disease modifying anti rheumatic drugs*, DMARD), sh ühte või enamat tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitorit.

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

Granulomatoosne polüangiit ja mikrokoopiline polüangiit

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

Ruxience kombinatsioonis glükokortikoididega on näidustatud remissiooni induktsiooniks lastele (vanuses ≥ 2 ... < 18 aastat), kellel on raske aktiivne GPA (Wegeneri granulomatoos) ja MPA.

Pemphigus vulgaris

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ruxience'i manustatakse kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus vajadusel on otsekohe kättesaadavad elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon ja profülaktilised ravimid

Enne Ruxience'i igakordset manustamist tuleb alati premedikatsiooniks manustada antipüreetikumi ja antihistamiinikumi, nt paratsetamooli ja difenhüdramiini.

Mitte-Hodgkini lümfoomi või kroonilise lümfotsütleukeemiaga täiskasvanud patsientidel tuleb kaaluda premedikatsiooni glükokortikoididega, kui Ruxience'i ei manustata kombinatsioonis glükokortikoidi sisaldava keemiaraviga.

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

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

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

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

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

Lapsed

GPA või MPA-ga lastele tuleb enne Ruxience'i esimest intravenooset infusiooni manustada veenisiseselt metüülprednisolooni kolmel päeval 30 mg/kg ööpäevas (mitte ületada 1 g ööpäevas) raske vaskuliidi sümptomite raviks. Enne Ruxience'i esimest infusiooni võib veenisiseselt manustada veel kuni kolmel päeval lisaannuse 30 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas.

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

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

Annustamine

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi manustamine.

Mitte-Hodgkini lümfoom

Follikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom

Kombinatsioonravi

Ruxience'i soovitatav annus kombinatsioonis keemiaraviga eelnevalt ravimata või retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi induktsioonraviks on 375 mg/m² kehapiina kohta ühes tsükliis, kokku 8 tsükli jooksul.

Ruxience'i manustatakse iga keemiaravi tsükli esimesel päeval pärast keemiaravi glükokortikoidkomponendi veenisest manustamist vajadusel.

Säilitusravi

- Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

Ruxience'i soovitatav säilitusravi annus eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m² kehapiina kohta üks kord iga 2 kuu järel (alustades 2 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 12 infusiooni).

- Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

Ruxience'i soovitatav säilitusravi annus retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on reageerinud induktsioonravile, on 375 mg/m² kehapiina kohta üks kord iga 3 kuu järel (alustades 3 kuud pärast induktsioonravi viimast annust) kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul (kokku 8 infusiooni).

Monoteraapia

- Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

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

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

Difuusne suurearakuline B-lümfotsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Ruxience'i kasutatakse kombinatsioonis CHOP-keemiaraviga. Soovitatav annus on 375 mg/m² kehapiina kohta, manustatuna iga keemiaravi tsükli esimesel päeval 8 tsükli jooksul pärast CHOP-i glükokortikoidkomponendi intravenoosset infusiooni. Rituksimabi ohutus ja tõhusus difuusse suurearakulise B-lümfotsütaarse mitte-Hodgkini lümfoomi korral kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega pole tõestatud.

Annuse kohandamine ravi ajal

Ruxience'i annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kui Ruxience'i manustatakse kombinatsioonis keemiaraviga, tuleb kemoterapeutikumide standardannuseid vähendada.

Krooniline lümfotsütleukeemia

Ruxience'i soovitatav annus kombinatsioonis keemiaraviga eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse haigusega patsientidele on 375 mg/m² kehapiina kohta esimese ravitsükli 0-päeval ning seejärel 500 mg/m² kehapiina kohta iga järgneva tsükli esimesel päeval, kokku 6 tsükli. Keemiaravi järgneb Ruxience'i infusioonile.

Reumatoidartriit

Ruxience'iga ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

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

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

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

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Ruxience'iga ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

Remissiooni induktsioon täiskasvanutel

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

Säilitusravi täiskasvanutel

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

Pärast remissiooni induktsiooni teiste standardsete immunosupressantidega tuleb säilitusravi Ruxience'iga alustada neljanädalase perioodi jooksul, mis järgneb haiguse remissioonile.

Ruxience'i manustatakse kahe 500 mg intravenoosse infusioonina kahenädalase vahega, millele seejärel järgneb 500 mg intravenoosne infusioon iga 6 kuu järel. Patsiendid peavad Ruxience'i saama vähemalt 24 kuud pärast remissiooni (kliiniliste nähtude ja sümptomite puudumise) saavutamist. Patsientide puhul, kellel võib olla suurem risk retsidiivi tekkeks, peavad arstid kaaluma Ruxience'iga säilitusravi pikemat kestust - kuni 5 aastat.

Pemphigus vulgaris

Ruxience'iga ravi saavatele patsientidele tuleb iga infusiooni puhul anda patsiendi hoiatuskaart.

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

Säilitusravi

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

Retsidiivi ravi

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

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

Mitte-Hodgkini lümfoom

Lastel vanuses ≥ 6 kuud... < 18 aastat, kellel on eelnevalt ravimata kaugelarenenud staadiumis CD20-positiivne DLBCL/BL/BAL/BLL, tuleb Ruxience'i kasutada kombinatsioonis süsteemse LMB (*Lymphome Malin B*) keemiaraviga (vt tabelid 1 ja 2). Ruxience'i soovitatav annus on 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina. Ruxience'i annuse kohandamine muu kui kehapiinna järgi ei ole vajalik.

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

Ruxience'i ei tohi kasutada CD20-positiivse difuusse B-suurrakkloomoomiga lastel sünnist kuni < 6 kuu vanuseni (vt lõik 5.1).

Tabel 1 Ruxience'i annustamine mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel

Tsükkel	Ravipäev	Manustamise üksikasjad
Eelfaas (COP)	Ruxience'i ei manustata	-
Induktsioonravi kuur 1 (COPDAM1)	Päev -2 (vastab eelfaasi 6. päevale) 1. Ruxience'i infusioon	Esimese induktsioonravi kuuri ajal manustatakse prednisooni osana keemiaravi kuurist ja seda tuleb manustada enne Ruxience'i.
	Päev 1 2. Ruxience'i infusioon	Ruxience'i manustatakse 48 tundi pärast esimest Ruxience'i infusiooni.
Induktsioonravi kuur 2 (COPDAM2)	Päev -2 3. Ruxience'i infusioon	Teise induktsioonravi kuuri puhul ei manustata prednisooni Ruxience'i manustamise ajal.
	Päev 1 4. Ruxience'i infusioon	Ruxience'i manustatakse 48 tundi pärast kolmandat Ruxience'i infusiooni.
Konsolideeriva ravi kuur 1 (CYM/CYVE)	Päev 1 5. Ruxience'i infusioon	Prednisooni ei manustata Ruxience'i manustamise ajal.
Konsolideeriva ravi kuur 2 (CYM/CYVE)	Päev 1 6. Ruxience'i infusioon	Prednisooni ei manustata Ruxience'i manustamise ajal.
Säilitusravi kuur 1 (M1)	Teise konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) päevad 25...28 Ruxience'i ei manustata	Algab, kui perifeersetes vererakkude arv on pärast teist konsolideeriva ravi kuuri (CYVE) taastunud (ANC > $1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv > $100 \times 10^9/l$)
Säilitusravi kuur 2 (M2)	Esimese säilitusravi kuuri (M1) 28. päev Ruxience'i ei manustata	-
ANC = neutrofiilide absoluutarv (<i>Absolute Neutrophil Count</i>); COP = tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoon; COPDAM = tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoon, doksorubiin, metotreksaat; CYM = tsütarabiin (aratsütiin, Ara-C), metotreksaat; CYVE = tsütarabiin (aratsütiin, Ara-C), veposiid (VP16)		

Tabel 2 Mitte-Hodgkini lümfoomiga laste raviplaan: samaaegne keemiaravi koos Ruxience'iga

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

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA)

Remissiooni induktsioon

Ruxience'i soovitatav annus remissiooni induktsiooniks raske aktiivse GPA või MPA-ga lastele on 375 mg/m² kehapiina kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul.

Rituksimabi ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses ≥ 2... < 18 aastat) ei ole tõestatud muudel näidustustel kui raske aktiivne GPA või MPA.

Ruxience'i ei tohi kasutada alla 2 aasta vanustel raske aktiivse GPA või MPA-ga lastel, sest neil ei pruugi tekkida lapsea vaktsiinide manustamise järgselt piisavat immuunvastust sagedaste vaktsiinivõrditavate lastehaiguste vastu (nt leetrid, mumps, punetised ja poliomüeliit) (vt lõik 5.1).

Eakad

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

Manustamisviis

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

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

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

Esimene infusioon

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

Järgnevad infusioonid

Kõik näidustused

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

Lapsed – mitte-Hodgkini lümfoom

Esimene infusioon

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

Järgnevad infusioonid

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

Ainult reumatoidartriit

Järgnev valikuline kiirem infusiooniskeem

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

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

4.3 Vastunäidustused

Vastunäidustused mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral

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

Ägedad, tõsised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsiendid.

Vastunäidustused reumatoidartriidi, granulomatoosse polüangiidi, mikroskoopilise polüangiidi ja *pemphigus vulgaris*'e korral

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

Ägedad, tõsised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Tugevalt nõrgenenud immuunsusega patsiendid.

Raske südamepuudulikkus (New Yorgi Südameassotsiatsiooni IV klass) või raske, kontrollimatu südamehaigus (vt lõik 4.4 muude kardiovaskulaarhaiguste kohta).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

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

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

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

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

Kui patsiendil tekib PML, tuleb Ruxience'i manustamine püsivalt lõpetada.

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

Mitte-Hodgkini lümfoom ja krooniline lümfotsüüt leukeemia

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

Järgnevalt on kirjeldatud manustamisega seotud reaktsioone, mis hõlmavad tsütokiini vabanemise sündroomi, tuumorilahustussündroomi ning anafüktilisi ja ülitundlikkusreaktsioone.

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

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

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

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

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

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

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

Südame häired

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

Hematoloogiline toksilisus

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

Ravi ajal Ruxience'iga tuleb regulaarselt kontrollida täisvere pilti, sealhulgas neutrofiilide ja trombotsüütide arvu.

Infektsioonid

Ravi ajal rituksimabiga võivad tekkida tõsised infektsioonid, sh surmajuhtumid (vt lõik 4.8). Ruxience'i ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivne, tõsine infektsioon (nt tuberkuloos, sepsis või oportunistlikud infektsioonid, vt lõik 4.3).

Arstid peavad ettevaatusega kaaluma Ruxience'i kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruvad või kroonilised infektsioonid või haigused, mis võivad veelgi soodustada tõsise infektsiooni teket (vt lõik 4.8).

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

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

Ritüksimabi kasutamise järgselt on teatatud enteroviiruslikust meningoentsefaliidist, sealhulgas surmlõppega juhtudest.

Infektsioonide valenegatiivsed seroloogilised testid

Infektsioonide valenegatiivsete seroloogiliste testide riski tõttu tuleb kaaluda alternatiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist patsientidel, kellel esinevad harvaesinevale infektsioonhaigusele, näiteks Lääne-Niiluse viirusele ja neuroborreliosisile viitavad sümptomid.

Immuniseerimised

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

Keskmissed ravigeelsed antikehade tiitrid antigeenide suhtes (*Streptococcus pneumoniae*, A-gripp, mumps, punetised, tuulerõuged) püsisid vähemalt 6 kuud pärast ravi ritüksimabiga.

Nahareaktsioonid

Kirjeldatud on raskeid nahareaktsioone, näiteks toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) ja Stevensi-Johnsoni sündroomi, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Selliste

reaktsioonide tekkimisel, mille puhul kahtlustatakse seost rituksimabi kasutamisega, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Lapsed

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

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

Varem metotreksaati mittesaanud reumatoidartriidiga patsiendid

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

Turuletulekujärgselt on reumatoidartriidiga patsientidel teatatud surmaga lõppenud tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest. Reumatoidartriidi puhul olid enamasti kliinilistes uuringutes kirjeldatud infusiooniga seotud reaktsioonidest kerge või keskmise raskusega. Kõige sagedasemad sümptomid olid allergilised reaktsioonid, nagu peavalu, sügelus, kurguärritus, õhetus, nahalööve, urtikaaria, hüpertensioon ja palavik. Üldiselt oli infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus suurem pärast iga ravikuuri esimest kui teist infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus vähenes järgnevatel kuuridel (vt lõik 4.8). Kirjeldatud reaktsioonid olid tavaliselt pöörduvad ritüksimabi infusiooni kiiruse vähendamisel või infusiooni katkestamisel ning antipüreetikumide, antihistamiinikumide ja vahel hapniku, intravenoosse soolalahuse või bronhodilataatorite ning vajadusel glükokortikoidide manustamisel. Hoolikalt tuleb jälgida olemasoleva südamehaigusega patsiente, samuti neid, kellel on eelnevalt esinenud kardiopulmonaalseid kõrvaltoimeid. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsiooni raskusest ja vajalikust ravist tuleb Ruxience'i manustamine ajutiselt või püsivalt lõpetada. Enamikel juhtudel võib infusiooni uuesti alustada 50% väiksema kiirusega (nt 100 mg-lt 50 mg-ni tunnis) pärast sümptomite täielikku taandumist.

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

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

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

Südame häired

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

Infektsioonid

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

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

Ritüksimabi kasutamisel reumatoidartriidi ja autoimmuunhaiguste (sh süsteemne erütematoosne luupus [SLE] ja vaskuliit) raviks on väga harva kirjeldatud surmaga lõppenud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Ritüksimabi kasutamise järgselt on teatatud enteroviiruslikust meningoentsefaliidist, sealhulgas surmlõppega juhtudest.

Infektsioonide valenegatiivsed seroloogilised testid

Infektsioonide valenegatiivsete seroloogiliste testide riski tõttu tuleb kaaluda alternatiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist patsientidel, kellel esinevad harvaesinevale infektsioonhaigusele, näiteks Lääne-Niiluse viirusele ja neuroborreliosisile viitavad sümptomid.

B-hepatiidi infektsioon

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

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

Hilist tüüpi neutropeenid

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

Nahareaktsioonid

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

Immuniseerimine

Arstid peavad enne ravi alustamist Ruxience'iga üle vaatama patsiendi vaksineerimise staatuse ning patsientidele tuleb võimaluse korral teha kõik vajalikud vaksineerimised vastavalt kehtivale immuniseerimiskavale. Vaksineerimine tuleb lõpetada vähemalt neli nädalat enne Ruxience'i esimest manustamist.

Ritüksimabiga ravi järgse elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole vaksineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega soovitatav Ruxience'iga ravi ajal ega perifeersetes B-rakkude arvu vähenemise korral.

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

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

Teiste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (DMARD) samaaegne/järjestikune kasutamine reumatoidartriidi korral

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

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

Pahaloomulised kasvaja

Immuunmoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvaja tekkeriski, kuid olemasolevad andmed ei näita pahaloomuliste kasvaja suurenenud riski ritüksimabi kasutamisel autoimmuunsete näidustuste korral peale selle, mis on juba seotud autoimmuunse põhihaigusega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ritüksimabi võimalike koostoimete kohta on hetkel andmeid vähe.

KLL-iga patsientidel ei tundunud ritüksimabiga koosmanustamine mõjutavat fludarabiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikat. Lisaks ei olnud fludarabiinil või tsüklofosfamiidil ilmset mõju ritüksimabi farmakokineetikale.

Reumatoidartriidiga patsientidel ei mõjuta metotreksaadi samaaegne manustamine ritüksimabi farmakokineetikat.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

IgG immunoglobuliinid läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenu rituksimabi kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsütleukeemia korral täiskasvanutel saadud andmed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rituksimabi üldine ohutusprofiil mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsütleukeemia korral põhineb kliinilistes uuringutes osalenud patsientidelt ja turuletulekujärgsel perioodil saadud andmetel. Need patsiendid said rituksimabi monoteraapiana (induktsioonravina või säilitusravina pärast induktsioonravi) või kombinatsioonis keemiaraviga.

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

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

Kõige sagedamini kirjeldatud või täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid järgmised:

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	bakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid, ⁺ bronhiit	sepsis, ⁺ pneumoonia, ⁺ palavikuga kulgev infektsioon, ⁺ herpes zoster, ⁺ hingamisteede infektsioon, seennakkused, ebaselge etioloogiaga infektsioonid, ⁺ äge bronhiit, ⁺ sinusiit, B-hepatiit ¹		tõsine viirusinfektsioon ² <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	enteroviiruslik meningoentsefaliit ² ja ³
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia, leukopeenia, ⁺ febriilne neutropeenia, ⁺ trombotsütopeenia	aneemia, ⁺ pantsütopeenia, ⁺ granulotsütopeenia	hüübimishäired, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümfadenopaatia		IgM taseme mõõduv suurenemine seerumis ⁴	hilist tüüpi neutropeenia ⁴
Immuunsüsteemi häired	infusiooniga seotud reaktsioonid ⁵ , angioödeem	ülitundlikkus		anafülaksia	tuumorilahustussündroom, tsütokiini vabanemise sündroom ⁵ , seerumtõbi	infusiooniga seotud äge pöörduv trombotsütopeenia ⁵
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperglükeemia, kehakaalu vähenemine, perifeersed tursed, näo turse, LDH aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia				

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Psühhiaatrilised häired			depressioon, närvilisus			
Närvisüsteemi häired		paresteesia, hüpesteesia, agitatsioon, unetus, vasodilatsioon, pearinglus, ärevus	maitsehäire		perifeerne neuropaatia, nägemisnärviparalüüs ⁶	kraniaalne neuropaatia, muude aistingute kaotus ⁶
Silma kahjustused		lakrimatsiooni-häire, konjunktiviit			tugev nägemisteravuse langus ⁶	
Kõrva ja labürindi kahjustused		kohin kõrvus, kõrvavalu				kuulmis-kaotus ⁶
Südame häired		+müokardiinfarkt ⁵ ja ⁷ , arütmia, +kodade virvendus, tahhükardia, +südame häire	+vasaku vatsakese puudulikkus, +supraventrikulaarne tahhükardia, +ventrikulaarne tahhükardia, +stenokardia, +müokardi isheemia, bradükardia	rasked südame häired ⁵ ja ⁷	südamepuudulikkus ⁵ ja ⁷	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon			vaskuliit (peamiselt naha), leukotsütoklastiline vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm ⁵ , respiratoorne haigus, rindkerevalu, hingeldus, kõha suurenemine, riniit	astma, oblitereeruv bronhioliit, kopsukahjustus, hüpoksia	interstitsiaalne kopsuhaigus ⁸	hingamispuudulikkus ⁵	kopsuinfilt-raadid
Seedetrakti häired	iiveldus	oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu, düsfaagia, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia, anoreksia, kurguärritus	kõhu suurenemine		seedetrakti perforatsioon ⁸	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, nahalööve, +alopecia	urtikaaria, higistamine, öine higistamine, +nahakahjustus			rasked villilised naha-reaktsioonid, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) ⁸	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihastoonuse tõus, lihasevalu, liigesevalu, seljavalu, kaelavalu, valu				

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired					neeru-puudulikkus ⁵	
Üldised häired ja manustamiskohad a reaktsioonid	palavik, külmavärinad, asteenia, peavalu	kasvajavalu, õhetus, halb enesetunne, külmasündroom, +väsimus, +värisemine, +hulgiorgan-puudulikkus ⁵	infusioonikoha valu			
Uuringud	IgG taseme langus					
<p>Iga kõrvaltoime puhul on esinemissagedus saadud kõigi raskusastmete (kerged kuni rasked) reaktsioonide põhjal, välja arvatud „d“+“-“märgiga kõrvaltoimed, mille puhul põhineb esinemissagedus ainult raskekujulistel (≥ 3. raskusaste NCI üldiste toksilisuse kriteeriumide põhjal) reaktsioonidel. Esitatud on uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus.</p> <p>¹ Sisaldab reaktiivsiooni juhtusid ja esmaseid infektsioone; esinemissagedus baseerub R-FC skeemil retsidiveerunud/refraktaarse KLL-i korral.</p> <p>² Vt ka infektsioonide lõik allpool.</p> <p>³ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.</p> <p>⁴ Vt ka hematoloogiliste kõrvaltoimete lõik allpool.</p> <p>⁵ Vt ka infusiooniga seotud reaktsioonide lõik allpool. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtusid.</p> <p>⁶ Kraniiaalse neuropaatia sümptomid. Ilmnesid erinevatel aegadel kuni mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist rituksimabiga.</p> <p>⁷ Neid on täheldatud peamiselt olemasoleva südamehaigusega ja/või kardiotoksilist keemiaravi saanud patsientidel ning need olid enamasti seotud infusiooniga seotud reaktsioonidega.</p> <p>⁸ Hõlmab surmaga lõppenud juhtusid.</p>						

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

Infusiooniga seotud reaktsioonile viitavaid sümptomeid on kirjeldatud enam kui 50% kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning peamiselt esimese infusiooni ajal, tavaliselt esimese 1...2 tunni jooksul. Nendeks sümptomiteks olid põhiliselt palavik, külmavärinad ja külmavärinad. Teisteks sümptomiteks olid õhetus, angioödem, bronhospasm, oksendamine, iiveldus, urtikaaria/nahalööve, väsimus, peavalu, kurguärritus, riniit, sügelus, valu, tahhükardia, hüpertensioon, hüpotensioon, hingeldus, düspepsia, asteenia ja tuumori lüüsi sündroomi tunnused. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (nagu bronhospasm, hüpotensioon) tekkisid kuni 12% juhtudest.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Ruxience kutsus umbes 70...80% patsientidest esile B-rakkude arvu vähenemise, kuid seerumi immunoglobuliinide sisaldus langes vaid vähestel patsientidel.

Randomiseeritud uuringute rituksimabi sisaldavates rühmades kirjeldati suurema esinemissagedusega piirdunud *Candida* infektsioone ja *herpes zoster*’it. Tõsiseid infektsioone kirjeldati umbes 4% rituksimabi monoterapiat saanud patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud rituksimabiga säilitusravi jooksul täheldati infektsioonide üldise (sh 3. või 4. raskusastme infektsioonide) esinemissageduse suurenemist võrreldes vaatlusrühmaga. Kaheaastase raviperioodi jooksul kirjeldatud infektsioonide

osas kumulatiivset toksilisust ei esinenud. Lisaks on ravi ajal rituksimabiga kirjeldatud teisi tõsiseid viirusinfektsioone (nii esmaseid, reaktiveerumisi kui ägenemisi), millest mõned lõppesid surmaga. Enamik patsiente oli rituksimabi saanud kombinatsioonis keemiaraviga või osana vereloome tüvirakkude siirdamisest. Nendeks tõsisteks viirusinfektsioonideks on näiteks herpesviiruste (tsütomegaloviirus, *varicella zoster* viirus ja *herpes simplex* viirus), JC viiruse (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)), enteroviiruse (meningoentsefaliit) ja C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud ka surmaga lõppenud PML-i juhtusid, mis tekkisid pärast haiguse progresseerumist ja korduvat ravi. Kirjeldatud on B-hepatiidi viiruse reaktivatsiooni juhtusid, mis ilmnesis enamasti rituksimabi kombinatsioonis tsütotoksilise keemiaraviga saanud patsientidel. Retsidiveerunud/refraktaarse KLL-iga patsientidel oli 3./4. astme B-hepatiidi (reaktivatsioon ja esmane infektsioon) esinemissagedus 2% R-FC vs. 0% FC puhul. Olemasoleva Kaposi sarkoomiga rituksimabi saanud patsientidel on täheldatud Kaposi sarkoomi progresseerumist. Need juhud ilmnesis ravimi kasutamisel registreerimata näidustustel ning enamik patsiente olid HIV positiivsed.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, kus rituksimabi monoterapiat manustati 4 nädala jooksul, tekkisid vähestel patsientidel hematoloogilised kõrvaltoimed, mis olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Rasket (3./4. raskusastme) neutropeeniat kirjeldati 4,2%, aneemiat 1,1% ja trombotsütopeeniat 1,7% patsientidest. Kuni 2 aastat kestnud rituksimabi säilitusravi jooksul kirjeldati leukopeeniat (5% vs. 2%, 3./4. raskusaste) ja neutropeeniat (10% vs. 4%, 3./4. raskusaste) suurema esinemissagedusega kui vaatlusrühmas. Trombotsütopeenia esinemissagedus oli väike (< 1%, 3./4. raskusaste) ning ei erinenud ravirühmade vahel. Ravikuuri jooksul uuringutes, kus rituksimabi kasutati kombinatsioonis keemiaraviga, oli 3./4. raskusastme leukopeenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropeenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% eelnevalt ravimata KLL-i puhul) ja pantsütopeenia (R-FC 3% vs. FC 1% eelnevalt ravimata KLL-i puhul) esinemissagedus tavaliselt suurem kui ainult keemiaravi puhul. Kuid rituksimabi ja keemiaravi saanud patsientidel täheldatud neutropeenia suurem esinemissagedus ei olnud seotud infektsioonide ja infestatsioonide suurema esinemissagedusega võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega. Uuringud eelnevalt ravimata ja retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel on kindlaks teinud, et kuni 25%-l R-FC ravi saanud patsientidest oli neutropeenia pikaajaline (defineeritakse kui neutrofiilide arvu püsivust alla $1 \times 10^9/l$ 24. ja 42. päeva vahemikus pärast viimast annust) või tekkis hiljem (defineeritakse kui neutrofiilide arvu alla $1 \times 10^9/l$ hiljem kui 42 päeva pärast viimast annust patsientidel, kellel ei olnud eelnevalt pikaajalist neutropeeniat või kellel neutrofiilide arv taastus enne 42. päeva) pärast ravi rituksimabi pluss FC-ga. Aneemia esinemissageduse osas erinevused puudusid. Kirjeldatud on mõningaid hilist tüüpi neutropeenia juhtusid, mis ilmnesis rohkem kui neli nädalat pärast rituksimabi viimast infusiooni. Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi uuringus esines Binet' C-staadiumi patsientidel rohkem kõrvaltoimeid R-FC kui FC rühmas (R-FC 83% vs. FC 71%). Retsidiveerunud/refraktaarse KLL-i uuringus kirjeldati 3./4. astme trombotsütopeeniat 11% patsientidest R-FC rühmas ja 9% patsientidest FC rühmas.

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

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Rituksimabi monoterapia kliinilistes uuringutes kirjeldati kardiovaskulaarseid reaktsioone 18,8% patsientidest ning kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonid olid hüpotensioon ja hüpertensioon. Infusiooni ajal kirjeldati 3. või 4. raskusastme südame rütmihäireid (sh ventrikulaarset ja supraventrikulaarset tahhükardiat) ja stenokardiat. Säilitusravi ajal oli 3./4. raskusastme südame häirete esinemissagedus võrreldav rituksimabi ja vaatlusrühma patsientidel. Südame häireid kirjeldati tõsiste kõrvaltoimetena (sh kodade virvendus, müokardiinfarkt, vasaku vatsakese puudulikkus, müokardi isheemia) 3% rituksimabiga ravitud patsientidest võrreldes < 1%-ga vaatlusrühmas. Uuringutes, kus hinnati rituksimabi kombinatsioonis keemiaraviga, oli 3. ja 4. raskusastme südame rütmihäirete, peamiselt supraventrikulaarsete arütmiate (nagu tahhükardia ja kodade

laperduse/virvenduse) esinemissagedus suurem R-CHOP rühmas (14 patsienti, 6,9%) võrreldes CHOP rühmaga (3 patsienti, 1,5%). Kõik need rütmihäired tekkisid kas rituksimabi infusiooni foonil või olid seotud soodustavate seisunditega, nagu palavik, infektsioon, äge müokardiinfarkt või olemasolev respiratoorne ja kardiovaskulaarne haigus. Teiste 3. ja 4. raskusastme südame häirete (sh südamepuudulikkuse, müokardi haiguse ja koronaartõve ilmingute) esinemissagedus ei erinenud R-CHOP ja CHOP rühmas. KLL-i puhul oli 3. või 4. raskusastme südame häirete üldine esinemissagedus väike nii esmavaliku ravi uuringus (4% R-FC, 3% FC) kui ka retsidiveerunud/refraktaarse KLL-i uuringus (4% R-FC, 4% FC).

Respiratoorne süsteem

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

Närvisüsteemi häired

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

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

Seedetrakti häired

Ritüksimabi mitte-Hodgkini lümfoomi raviks saanud patsientidel on täheldatud seedetrakti perforatsiooni teket, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Enamikel nimetatud juhtudel manustati ritüksimabi koos keemiaraviga.

IgG tase

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

Ritüksimabiga ravitud lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat, mis mõningatel juhtudel on raskekujuline ja vajab pikaajalist asendusravi immunoglobuliiniga. Pikaajalise B-rakkude arvu vähenemise tagajärjed lastel on teadmata.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Patsientide erirühm-d - ritüksimabi monoterapia

Eakad (≥ 65-aastased)

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

Laialt levinud haigus

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

Kordusravi

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

Patsientide alarühmad – rituksimabi kombinatsioonravi

Eakad (≥ 65 -aastased)

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

DLBCL/BL/BAL/BLL-i ravikogemus lastel

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Ritüksimabi sai kokku 309 last, kes kaasati ohutusanalüüsi populatsiooni. Lastele, kes randomiseeriti saama LMB keemiaravi koos rituksimabiga või kes kaasati uuringu ühe uuringurühmaga ossa, manustati ritüksimabi annuses 375 mg/m^2 kehapiinna kohta ja nad said kokku kuus ritüksimabi intravenooset infusiooni (kaks kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal LMB skeemi järgi).

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

Reumatoidartriidi ravikogemus

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Patsiendid said kahepäevase intervalliga $2 \times 1000 \text{ mg}$ ritüksimabi lisaks metotreksaadile ($10\text{...}25 \text{ mg}$ nädalas). Infusioonid ritüksimabiga järgnesid 100 mg metüülprednisolooni veeniinfusioonile; lisaks said patsiendid 15 päeva jooksul ravi suukaudse prednisolooniga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioonid	bronhiit, sinusiit, gastroenteriit, <i>tinea pedis</i>			PML, B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine	tõsine viirusinfektsioon ¹ , enteroviiruslik meningoentsefaliit ²
Vere ja lümfisüsteemi häired		neutropeenia ³		hilist tüüpi neutropeenia ⁴	seerumtõve taoline reaktsioon	
Immuunsüsteemi häired	⁵ infusiooniga seotud reaktsioonid (hüpertensioon, iiveldus, nahalööve, palavik, sügelus, urtikaaria, kurguärritus, kuumahood, hüpotensioon, riniit, külmavärinad, tahhükardia, väsimus, suu-neelu valu, perifeersed tursed, erüteem)		⁵ infusiooniga seotud reaktsioonid (generaliseerunud turse, bronhospasm, vilisev hingamine, kõriturse, angioneurootiline turse, üldine sügelus, anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon)			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperkolesteroleemia				
Psühhiaatrilised häired		depressioon, ärevus				
Närvisüsteemi häired	peavalu	paresteesia, migreen, pearinglus, istmikunärvivalu				
Südame häired				stenokardia, kodade virvendusarütmia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt	kodade laperdusarütmia	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Seedetrakti häired		düspepsia, kõhulahtisus, gastroösofageaalne refluks, suuhaavandid, ülakõhuvalu				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		alopeetsia			toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁷	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		liigesevalu/ lihaste ja luustiku valu, osteoartriit, bursiit				
Uuringud	IgM taseme langus ⁶	IgG taseme langus ⁶				
¹ Vt ka infektsioonide lõik allpool. ² Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus. ³ Esinemissageduse kategooria on saadud kliinilistes uuringutes rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud laboratoorsete väärtuste põhjal. ⁴ Esinemissageduse kategooria on saadud turuletulekujärgsete andmete põhjal. ⁵ Infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud reaktsioonid. Vt ka infusiooniga seotud reaktsioonid allpool. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida ülitundlikkuse ja/või toimemehhanismi tõttu. ⁶ Sisaldab rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud tähelepanekuid. ⁷ Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.						

Korduvad ravikuurid

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

Uuringus, mis oli kavandatud hindama kiirema rituksimabi infusiooni ohutust reumatoidartriidiga patsientidel, lubati 2 tundi kestvat rituksimabi veeniinfusiooni manustada keskmise raskusega kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsientidele, kellel ei esinenud esimese uuritud infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast seda tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone. Uuringuga ei saanud liituda

patsiendid, kellel oli varem esinenud tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone reumatoidartriidi bioloogilise ravi suhtes. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus, iseloom ja raskus olid kooskõlas varem täheldatuga. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldatud.

Infektsioonid

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

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

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

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

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

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

Närvisüsteemi kõrvaltoimed

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

Neutropeenia

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

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

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

Rituksimabiga ravitud reumatoidartriidi haigetel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat (normivahemiku alumisest piirist madalamat IgG või IgM taset). IgG või IgM taseme languse järgselt ei täheldatud infektsioonide üldiselt või tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.4).

Rituksimabiga ravitud lastel on täheldatud hüpogammaglobulineemiat, mis mõningatel juhtudel on raskekujuline ja vajab pikaajalist asendusravi immunoglobuliiniga. Pikaajalise B-rakkude arvu vähenemise tagajärjed lastel on teadmata.

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

Remissiooni induktsioon täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 1)

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

Tabelis 5 on loetletud kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus rituksimabi rühmas oli $\geq 5\%$ ja suurem kui võrdlusravimi rühmas.

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

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Kõrvaltoimed	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Kuseteede infektsioon	7%
Bronhiit	5%
<i>Herpes zoster</i>	5%
Nasofarüngiit	5%
Tõsine viirusinfektsioon ¹ ja ²	teadmata
Enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹	teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Trombotsütopeenia	7%
Immuunsüsteemi häired	
Tsütokiinide vabanemise sündroom	5%
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüperkaleemia	5%
Psühhiaatrilised häired	
Unetus	14%
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	10%
Treemor	10%
Vaskulaarsed häired	
Hüpertensioon	12%
Nahaõhetus	5%
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Kõha	12%
Düspnoe	11%
Ninaverejooks	11%
Ninakinnisus	6%
Seedetrakti häired	
Diarröa	18%
Düspepsia	6%
Kõhukinnisus	5%

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Kõrvaltoimed	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Akne	7%
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Lihasespasmid	18%
Artralgia	15%
Seljavalu	10%
Lihasenõrkus	5%
Lihaste ja luustiku valu	5%
Valu jäsemetes	5%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Perifeerne turse	16%
Uuringud	
Hemoglobiinisalduse vähenemine	6%

¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.

² Vt ka infektsioonide lõik allpool.

Säilitusravi täiskasvanutel (GPA/MPA uuring 2)

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

Tabel 6 Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus GPA/MPA uuringus 2 (rituksimab n = 57) rituksimabi saanud täiskasvanud patsientide seas oli $\geq 5\%$ ja suurem kui võrdlusravimi rühmas, või mida täheldati turuletulekujärgse järelevalve käigus

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Kõrvaltoime	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Bronhiit	14%
Riniit	5%
Tõsine viirusinfektsioon ¹ ja ²	teadmata
Enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹	teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Düspnoe	9%
Seedetrakti häired	
Kõhulahtisus	7%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Püreeksia	9%
Gripitaoline haigus	5%
Perifeersed tursed	5%
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Infusiooniga seotud reaktsioonid ¹	12%

¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.

² Vt ka infektsioonide lõik allpool.

³ Üksikasjalik teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta on toodud valitud kõrvaltoimete kirjelduse lõigus.

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

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

Pikaajaline järelkontroll (GPA/MPA uuring 3)

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

Lapsed

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

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

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

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

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

Infektsioonid

GPA/MPA uuringus 1 oli infektsioonide üldine esinemissagedus 6 kuu möödudes ligikaudu 237 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) 197...285). Infektsioonid olid enamasti kerged või keskmise raskusega ning nendeks olid peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonid, *herpes zoster* ja kuseteede infektsioonid. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ligikaudu 25 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Rituksimabi rühmas kõige sagedamini kirjeldatud tõsine infektsioon oli pneumoonia esinemissagedusega 4%.

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

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

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

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

Pahaloomulised kasvaja

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

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

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

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

Närvisüsteemi kõrvaltoimed

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

B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine

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

Hüpagammaglobulineemia

Rituksimabiga ravitud GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsientidel on täheldatud hüpagammaglobulineemiat (IgA, IgG või IgM-i normivahemikust väiksemat kontsentratsiooni).

GPA/MPA uuringus 1 täheldati 6 kuu möödudes rituksimabi rühmas 27%-l, 58%-l ja 51%-l uuringueelselt normaalse immunoglobuliinide tasemega patsientidest vastavalt IgA, IgG või IgM väiksemat kontsentratsiooni võrreldes väärtustega 25%, 50% ja 46% tsüklofosfamiidi rühmas. IgA, IgG või IgM-i väikese kontsentratsiooni korral ei suurenenud infektsioonide üldine esinemissagedus ega tõsiste infektsioonide esinemissagedus.

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

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

Neutropeenia

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

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Pemphigus vulgaris'e (PV) ravikogemus

Ohutusprofiili kokkuvõte PV uuringus 1 (uuring ML22196) ja PV uuringus 2 (uuring WA29330)

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina PV uuringute 1 ja 2 kohta

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

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon	herpesviirusinfektsioon, herpes zoster, suu herpes, konjunktiviit, nasofarüngiit, suuõõne kandidiaas, kuseteede infektsioon	tõsine viirusinfektsioon ^{1 ja 2} , enteroviiruslik meningoentsefaliit ¹
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		naha papilloom	
Psühhiaatrilised häired	püsiv depressiivne häire	depressioon, ärrituvus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus	
Südame häired		tahhükardia	
Seedetrakti häired		ülakõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeetsia	kihelus, urtikaaria, nahakahjustus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, jõuetus, püreeksia	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	infusiooniga seotud reaktsioonid ³		

¹ Täheldatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.
² Vt ka infektsioonide lõik allpool.
³ Infusiooniga seotud reaktsioonid PV uuringus 1 hõlmasid sümptomeid, mis koguti järgmisel plaanilisel visiidil pärast igat infusiooni, ning kõrvaltoimeid, mis tekkisid infusiooni päeval või infusioonile järgneval päeval. Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid / eelistatud terminid PV uuringus 1 olid peavalud, külmavärinad, kõrge vererõhk, iiveldus, jõuetus ja valu.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

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

Infektsioonid

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

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

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

PV uuringus 2 täheldati sageli IgG väikest kontsentratsiooni ja väga sageli IgM-i väikest kontsentratsiooni; samas ei leidnud tõestust tõsiste infektsioonide riski suurenemine pärast IgG või IgM-i kontsentratsiooni vähenemist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Rituksimabi intravenoosse ravimvormi soovitatud annusest suuremate annuste kliinilistes uuringutes kasutamise kogemus on vähene. Inimestel seni testitud rituksimabi suurim intravenoosne annus on 5000 mg (2250 mg/m²), mida testiti annuse suurendamise uuringus kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsientidel. Täiendavaid ohusignaale ei tuvastatud.

Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FA01

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

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

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

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

Rituksimabi esimese annuse manustamise järgselt langes perifeersete B-rakkude arv alla normi. Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate tõttu ravitud patsientidel hakkas B-rakkude arv taastuma 6 ravikuu jooksul ning üldjuhul normaliseerus 12 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuigi mõnel patsiendil võib selleks kuluda kauem aega (kuni keskmise 23-kuulise taastumisaegani pärast induktsioonravi). Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati pärast kahte 14-päevase intervalliga manustatud rituksimabi 1000 mg infusiooni perifeerse vere B-rakkude arvu kohest langust. Perifeerse vere B-rakkude arv hakkab suurenema alates 24. nädalast ja enamikel patsientidel täheldatakse normaliseerumist 40. nädalaks sõltumata sellest, kas rituksimabi manustati monoteeraapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga. Väikesel osal patsientidest tekkis pikaajaline perifeersete B-rakkude arvu vähenemine, mis kestis 2 või enam aastat pärast rituksimabi viimase annuse manustamist. GPA või MPA-ga patsientidel vähenes pärast kahte üks kord nädalas saadud rituksimabi infusiooni annuses 375 mg/m² perifeerse vere B-rakkude arv tasemeni < 10 rakku/mikrol ja püsis enamikel patsientidel sellel tasemel kuni 6. kuuni. Enamikel patsientidel (81%) ilmnisid 12. kuuks B-rakkude arvu taastumise nähud (B-rakkude arv > 10 rakku/mikrol), 18. kuul täheldati seda 87%-l patsientidest.

Kliiniline kogemus mitte-Hodgkini lümfoomi ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia puhul

Folikulaarne lümfoom

Monoteeraapia

Esmakordne ravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas
Keskses kliinilises uuringus said retsidiiveerunud või ravile raskesti alluva madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga 166 patsienti 375 mg/m² rituksimabi veeniinfusioonina üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Ravieesmärgil rituksimabi saanud rahvastikurühmas oli üldine reageerimine ravile 48% (CI_{95%} 41%...56-) - 6% täielik ravivastus ja 42% osaline ravivastus. Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 13 kuud. Erirühmade analüüsis oli üldine ravile reageerimine suurem patsientidel IWF histoloogiliste alatüüpidega B, C ja D võrreldes IWF alatüübiga A (58% vs. 12%), samuti patsientidel, kelle suurim haiguskolle oli < 5 cm võrreldes suurima läbimõõduga > 7 cm (53% vs. 38%) ning patsientidel keemiaravile tundliku retsidiiviga keemiaravile resistentse retsidiiviga

võrreldes (defineeriti kui retsiidiivi kestust < 3 kuu) (50% vs. 22%). Üldine ravile reageerimine eelneva autoloogse luuüdi siirdamisega patsientidel oli 78% võrreldes 43%-ga autoloogse luuüdi siirdamiseta patsientidega. Sugu, vanus, lümfoomi raskusaste, esmane diagnoos, haiguse leviku ulatus, LDH normaalne või kõrgeenenud sisaldus seerumis ja lümfoomi olemasolu ekstranodaalsetes elundites ei omanud statistiliselt olulist mõju (Fisheri täpsustest) rituksimabi toimele. Statistiliselt olulist korrelatsiooni täheldati luuüdi haaratuse ja ravimi toime vahel. Luuüdi haaratusega patsientidest reageeris ravimile 40% ja luuüdi haaratuseta patsientidest 59% ($p = 0,0186$). Neid uuringutulemusi ei toetanud astmeline logistilise regressiooni analüüs, mille järgi olid prognostilisteks näitajateks järgnevad faktorid: histoloogiline tüüp, bcl-2 positiivsus ravi alustamisel, resistentsus varasemale keemiaravile ja ulatusliku levikuga haigus.

Esmakordne ravi, 8 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Ühe uuringurühmaga mitmekeskuselisest uuringust võtsid osa 37 taastekkinud või keemiaravile resistente, madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkin lümfoomiga patsienti. Manustati kokku 8 rituksimabi 375 mg/m² annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 57% (95% CI; 41%...73%; CR 14%, PR 43%). Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 19,4 kuud (vahemikus 5,3...38,9 kuud).

Esmakordne ravi, ulatuslik haigus, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Kolme uuringu ühendatud andmete põhjal said 39 taastekkinud või keemiaravile resistente, ulatusliku haiguse (üksik lesioon ≥ 10 cm), madala diferentseerumisastmega või follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkin lümfoomiga patsienti 4 rituksimabi 375 mg/m² annust veenisisesse infusioonina üks kord nädalas. Üldine ravile reageerimine oli 36% (CI_{95%} 21%...51%; CR 3%, PR 33%). Ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni ravile alluvatel patsientidel oli 9,6 kuud (vahemikus 4,5...26,8 kuud).

Kordusravi, 4 annust manustatuna üks annus üks kord nädalas

Ühe uuringurühmaga mitmekeskuselisest uuringust võttis osa 58 patsienti, kellel esines taastekkinud või keemiaravile resistente madala diferentseerumisastmega või follikulaarne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom ning kelle eelnev ravi rituksimabiga oli olnud tulemuslik. Patsiendid said kordusravina 4 nädala jooksul 375 mg/m² rituksimabi veeniinfusioonina üks kord nädalas. Kolm patsienti olid enne uuringu alustamist saanud juba 2 rituksimabi ravikuuri ja seega said uuringu käigus kolmanda rituksimabi ravikuuri. Kaks patsienti said ravi ajal kaks kordusravi kuuri. 60 kordusravi puhul oli üldine ravile reageerimine 38% (CI_{95%} 26%...51%; 10% CR, 28% PR) ja ennetav keskmine aeg haiguse progresseerumiseni vastavatel patsientidel oli 17,8 kuud (vahemikus 5,4...26,6). See on hästi võrreldav rituksimabi esmakordse ravi järgselt saavutatud keskmise ajaga haiguse progresseerumiseni (12,4 kuud).

Esmakordne ravi, kombinatsioon keemiaraviga

Avatud randomiseeritud uuringus osales kokku 322 varem ravi mittesaanud follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes randomiseeriti saama CVP-keemiaravi (tsüklofosfamiid 750 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval), 8 tsükli iga 3 nädala järel või rituksimabi 375 mg/m² kombinatsioonis CVP-ga (R-CVP). Rituksimabi manustati iga ravitsükli esimesel päeval. Ravi sai ja efektiivsuse suhtes analüüsiti kokku 321 patsienti (162 R-CVP, 159 CVP). Patsientide keskmine järelkontroll kestis 53 kuud. R-CVP oli oluliselt parem CVP ravist esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli aeg ravivastuse kadumiseni (27 kuud vs. 6,6 kuud, $p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Ravile allunud tuumoriga (CR, CRu, PR) patsientide osakaal oli oluliselt suurem ($p < 0,0001$ hii-ruut-test) R-CVP rühmas (80,9%) kui CVP rühmas (57,2%). R-CVP ravi pikendas CVP-ga võrreldes oluliselt haiguse progresseerumise või surmani kulunud aega, mis oli vastavalt 33,6 kuud ja 14,7 kuud ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest). Keskmine ravivastuse kestus R-CVP rühmas oli 37,7 kuud ja CVP rühmas 13,5 kuud ($p < 0,0001$, logaritmiline astaktest).

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

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

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

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

EFS – Haigusevaba elulemus (*event free survival*)

TTP – Aeg haiguse progresseerumise või surmani (*time to progression or death*)

PFS – Progressioonivaba elulemus (*progression free survival*)

TTF – Aeg ravi efektiivsuse kadumiseni (*time to treatment failure*)

OS-i määr – elulemuse määr analüüside ajal

Säilitusravi

Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus said 1193 eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsienti induktsioonravi skeemi R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) või R-FCM (n = 44) vastavalt uurijate valikule. Kokku 1078 patsienti reageeris induktsioonravile, kellest 1018 randomiseeriti rituksimabi säilitusravi rühma (n = 505) või vaatlusrühma (n = 513). Kahe ravirühma esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. Rituksimabi säilitusravi koosnes ühest rituksimabi infusioonist 375 mg/m² kehapiinna kohta iga 2 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kahe aasta jooksul.

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

Rituksimabi säilitusravist saadavat olulist kasu täheldati esmasel analüüsil ka teiseste tulemusnäitajate osas, milleks olid haigusevaba elulemus (EFS), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (*time to next anti lymphoma treatment*, TNLT), aeg järgmise keemiaravini (*time to next chemotherapy*, TNCT) ja üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) (tabel 9).

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

Tabel 9 Ülevaade efektiivsuse tulemustest rituksimabi säilitus- vs. vaatlusperioodi kohta protokolliga määratud esmasanalüüsil ja pärast 9-aastase mediaankestusega järelkontrolli (lõplik analüüs)

	Esmane analüüs (mediaan FU: 25 kuud)		Lõplik analüüs (mediaan FU: 9,0 aastat)	
	Vaatlus N = 513	Rituksimab N = 505	Vaatlus N = 513	Rituksimab N = 505
Esmane efektiivsus				
Progressioonivaba elulemus (mediaan)	NR	NR	4,06 aastat	10,49 aastat
log-rank p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
riski vähenemine	50%		39%	
Teisene efektiivsus				
Üldine elulemus (mediaan)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-väärtus	0,7246		0,7948	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riski vähenemine	11%		-6%	
Sündmusvaba elulemus (mediaan)	38 kuud	NR	4,04 aastat	9,25 aastat
log-rank p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riski vähendamise	46%		36%	
TNLT (mediaan)	NR	NR	6,11 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0,0003		< 0,0001	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riski vähenemine	39%		34%	
TNCT (mediaan)	NR	NR	9,32 aastat	NR
log-rank p-väärtus	0,0011		0,0004	
riskitiheduste suhe (95% CI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riski vähenemine	40%		39%	
Üldine ravivastus*	55%	74%	61%	79%
hii-ruudu p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
koefitsient (95% CI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Täielik ravivastus (Cr/CRu)*	48%	67%	53%	67%
hii-ruudu p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Šansside suhe (95% CI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* säilitusravi/vaatluse lõpus; lõplikud analüüsitulemused, mis põhinevad 73-kuulise mediaankestusega järelkontrollil. FU: järelkontroll (*follow-up*); NR: ei saavutatud katkestamise ajal (*not reached*), TNCT: aeg järgmise keemiaravini (*time to next chemotherapy treatment*); TNLT: aeg järgmise lümfoomivastase ravini (*time to next anti lymphoma treatment*).

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

Retsidiveerunud/refraktaarne follikulaarne lümfoom

Prospektiivses, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises III faasi uuringus randomiseeriti 465 retsidiveerunud/ravile resistentse follikulaarse lümfoomiga patsienti esimeses etapis saama induktsioonravi skeemi CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, predisoloon; n = 231) või rituksimabi pluss CHOP (R-CHOP, n = 234). Kahe ravirühma esialgsed tunnused ja haiguse staatus olid tasakaalus. Kokku 334 induktsioonravi järgselt täieliku või osalise remissiooni saavutanud patsienti randomiseeriti teises etapis rituksimabi säilitusravi rühma (n = 167) või vaatlusrühma (n = 167). Säilitusravi rituksimabiga koosnes ühest rituksimabi infusioonist annuses 375 mg/m² kehapiina kohta iga 3 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt kaks aastat.

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

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

	CHOP	R-CHOP	p-väärtus	Riski vähenemine ¹⁾
Esmane efektiivsus				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	N/A
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	N/A
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	N/A

¹⁾ Tulemused kalkuleeritud riskitiheduste suhete järgi.

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

Lühendid: N/A: puudub; ORR: üldine ravivastuse määr; CR: täielik ravivastus (*complete response*); PR: osaline ravivastus (*partial response*).

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

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

Efektiivsuse näitaja	Kaplan-Meieri järgi hinnatud aja mediaan juhu tekkeni (kuud)			Log-astaktest p-väärtus	Riski vähenemine
	Vaatlus (N = 167)	Ritüksimab (N = 167)			
Progressioonivaba elulemus (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61%	
Üldine elulemus	NR	NR	0,0039	56%	
Aeg uue lümfoomiravi alustamiseni	20,1	38,8	< 0,0001	50%	
Haigusevaba elulemus ^a	16,5	53,7	0,0003	67%	
Alarühma analüüs PFS OS	CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
	R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
	CR	14,3	52,8	0,0008	64%
	PR	14,3	37,8	< 0,0001	54%
	CHOP	NR	NR	0,0348	55%
	R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: saavutamata; ^a: kehtib ainult täieliku ravivastuse saavutanud patsientide kohta

Ritüksimabiga säilitusravi efektiivsus leidis kinnitust kõigis analüüsitud alarühmades, hoolimata induktsioonravi skeemist (CHOP või R-CHOP) või induktsioonraviga saavutatud ravivastuse

kvaliteedist (CR või PR) (tabel 11). Säilitusravi rituksimabiga pikendas oluliselt keskmist PFS-i CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (keskmise PFS 37,5 kuud vs. 11,6 kuud, $p < 0,0001$) ning ka R-CHOP induktsioonravile reageerinud patsientidel (keskmise PFS 51,9 kuud vs. 22,1 kuud, $p = 0,0071$). Kuigi alarühmad olid väikesed, andis säilitusravi rituksimabiga olulise eelise üldise elulemuse osas nii CHOP-ile kui R-CHOP-ile reageerinud patsientidel, kuigi selle tähelepaneku kinnitamiseks on vajalik pikem järelkontroll.

Difuusne suurearakuline B-lümfotsütaarne mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Randomiseeritud avatud uuringus said 399 eelneva ravita eakat patsienti (vanus 60...80 eluaastat), kellel esines difuusne suurearakuline B-lümfoom, kaheksa tsükli CHOP-keemiaravi (tsüklofosfamiid 750 mg/m², doksorubiin 50 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ja prednisoloon 40 mg/m²/päevas 1. kuni 5. päeval) iga 3 nädala järel või raviskeemi rituksimabiga annuses 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). Rituksimabi manustati ravitsükli esimesel päeval.

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

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

Kliiniliste laborianalüüside tulemused

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

Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Kahes avatud randomiseeritud uuringus randomiseeriti kokku 817 eelnevalt ravi mittesaanud ja 552 retsidiiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga patsienti saama kas FC keemiaravi (fludarabiin 25 mg/m², tsüklofosfamiid 250 mg/m², päevadel 1...3) iga 4 nädala järel 6 tsükli või rituksimabi kombinatsioonis FC-ga (R-FC). Rituksimabi manustati annuses 375 mg/m² esimese tsükli jooksul üks päev enne keemiaravi ja annuses 500 mg/m² iga järgneva ravitsükli 1. päeval. Patsiendid lülitati retsidiiveerunud/refraktaarse KLL-i uuringust välja, kui neid oli eelnevalt ravitud monoklonaalsete antikehadega või kui nad olid refraktaarsed (mida defineeriti kui osalise remissiooni mitte saavutamist vähemalt 6 kuuks) fludarabiini või ükskõik millise nukleosiidi analoogi suhtes. Efektiivsust analüüsiti kokku 810 patsiendil (403 R-FC, 407 FC) esmavaliku ravi uuringus (tabel 12a ja tabel 12b) ja 552 patsiendil (276 R-FC, 276 FC) retsidiiveerunud/refraktaarse KLL-i uuringus (tabel 13).

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

Tabel 12a Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi
Ülevaade efektiivsuse tulemustest rituksimabi pluss FC vs. ainult FC kasutamisel -
keskmine vaatlusperiood 48,1 kuud

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

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

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

** : kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta (*disease free survival, DFS*)

Tabel 12b Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esmavaliku ravi
Progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhted Binet' staadiumi järgi
(ITT) - keskmine vaatlusperiood 48,1 kuud

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

CI: usaldusvahemik

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

Tabel 13 Retsidiveerunud/refraktaarse kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi – ülevaade efektiivsuse tulemustest rituksimabi pluss FC vs. Ainult FC kasutamisel (keskmine vaatlusaeg 25,3 kuud)

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

Ravivastuse sagedus ja CR sagedus, mida analüüsiti hii-ruut testi abil.

* kehtib ainult CR, nPR, PR saavutanud patsientide kohta; NR: saavutamata; N/A ei ole asjakohane

** kehtib ainult CR saavutanud patsientide kohta

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

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

Lapsed

Eelnevalt ravimata kaugelearenenud staadiumis CD20-positiivse DLBCL/BL/BAL/BLL-iga lastel viidi läbi mitmekeskuseline avatud randomiseeritud uuring, kus *Lymphome Malin B* (LMB) keemiaravi (kortikosteroidid, vinkristiin, tsüklofosfamiid, suures annuses metotreksaat, tsütaraabiin, doksorubiin, etoposiid ja intratekaalne kolmikravi [metotreksaat/tsütaraabiin/kortikosteroid]) kasutati üksinda või kombinatsioonis rituksimabiga. Kaugelearenenud staadiumit määratletakse kui III staadiumit suurenenud LDH sisaldusega („B-kõrge“) [LDH üle kahe korra kõrgem täiskasvanute normivahemiku ülempiirist (> Nx2)] või mis tahes IV staadiumit või B-AL-i. Patsiendid randomiseeriti saama kas LMB keemiaravi või kuut rituksimabi intravenoosset infusiooni annuses 375 mg/m² kehapiina kohta kombinatsioonis LMB keemiaraviga (kaks infusiooni kummagi induktsioonravi kuuri ajal ja üks infusioon kummagi konsolideeriva ravi kuuri ajal) vastavalt LMB skeemile. Efektiivsusanalüüsidesse kaasati kokku 328 randomiseeritud patsienti, kellest üks alla 3-aastane patsient sai rituksimabi kombinatsioonis LMB keemiaraviga.

Kaks ravirühma (LMB [LMB keemiaravi] ja R-LMB [LMB keemiaravi koos rituksimabiga]) olid ravieelsete tunnuste suhtes hästi tasakaalustatud. Patsientide vanuse mediaan LMB rühmas oli 7 aastat ja R-LMB rühmas 8 aastat. Ligikaudu pooled patsiendid kuulusid rühma B (50,6% LMB rühmas ja 49,4% R-LMB rühmas), 39,6% rühma C1 mõlemas rühmas ning 9,8% ja 11,0% rühma C3 vastavalt LMB ja R-LMB rühmas. Murphy staadiumi määramise süsteemi põhjal oli enamikel patsientidel kas BL-i III staadium (45,7% LMB rühmas ja 43,3% R-LMB rühmas) või kesknärvisüsteemi haaratuseta B-AL (21,3% LMB rühmas ja 24,4% R-LMB rühmas). Vähem kui pooltel patsientidel (45,1% mõlemas rühmas) esines luuüdi haaratus ja enamikel patsientidel (72,6% LMB rühmas ja 73,2% R-LMB rühmas) ei esinenud kesknärvisüsteemi haaratust. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli EFS, kus juhtumit määratleti kui haiguse progresseerumist, retsidiivi, teist pahaloomulist kasvajat, mis

tahes põhjusel surma või ravivastuse puudumist, mida tõendas elujõuliste rakkude leid jääkkasvajas pärast teist CYVE kuuri, ükskõik mis esines esimesena. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja CR (täielik remissioon).

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

Esmastesse efektiivsusanalüüsidesse kaasati 328 randomiseeritud patsienti (3,1-aastase mediaankestusega järelkontroll). Tulemused on esitatud tabelis 14.

Tabel 14 Esmaste efektiivsustulemuste ülevaade (ITT populatsioon)

Analüüs	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
EFS	28 juhtu	10 juhtu
	Ühepoolse logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0006	
	Kohandatud Coxi mudeli HR 0,32 (90% CI: 0,17; 0,58)	
3 aasta EFS määr	82,3% (95% CI: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% CI: 89,1%; 96,7%)
OS	20 surma	8 surma
	Ühepoolse logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0061	
	Kohandatud Coxi mudeli HR 0,36 (95% CI: 0,16; 0,81)	
3 aasta OS-i määr	87,3% (95% CI: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% CI: 90,5%; 97,5%)
CR-i määr	93,6% (95% CI: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% CI: 88,8%; 97,2%)

Lühendid. EFS: haigusevaba elulemus (*event free survival*); OS: üldine elulemus (*overall survival*); CR: täielik remissioon (*complete remission*)

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

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

Reumatoidartriidi kliiniline ravikogemus

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

Uuringus 1 hinnati 517 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ühte või enam TNF-i inhibiitorit. Sobilikel patsientidel oli aktiivne reumatoidartriit, diagnoositud vastavalt

ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumidele. Rituksimabi manustati kahe veeniinfusioonina 15-päevase vahega. Patsiendid said kombinatsioonis metotreksaadiga 2 x 1000 mg rituksimabi veeniinfusioonina või platseebot. Kõik patsiendid said samaaegselt 60 mg suukaudset prednisolooni päevadel 2...7 ja 30 mg päevadel 8...14 pärast esimest infusiooni. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks ACR20 ravivastuse. Pärast 24. nädalat jälgiti patsiente pikaajaliste tulemusnäitajate suhtes, sealhulgas radioloogiline uuring 56. ja 104. nädalal. Selle aja jooksul sai 81% algselt platseeborühma kuulunud patsientidest rituksimabi nädalatel 24...56 vastavalt avatud jätku-uuringu protokollile.

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

Haiguse aktiivsuse tulemused

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

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

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

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

† Tulemus 24. nädalal

Oluline erinevus platseebost + metotreksaadist esmasel ajamomendil: ***p ≤ 0,0001

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

Radioloogiline ravivastus

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

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

rituksimabiga/metotreksaadiga ravi saanud patsientidest ei leitud ka erosiivsuse progresseerumist 56 nädala jooksul (tabel 16).

Tabel 16 Radioloogilised tulemused 1 aasta möödudes (mITT populatsioon)

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

150 patsienti, kes randomiseeriti uuringu 1 alguses saama platseebot + metotreksaadiga ravi, olid esimese aasta möödudes saanud vähemalt ühe rituksimabi + metotreksaadi kuuri

* p < 0,05, ** p < 0,001. Lühend: NS, mitteoluline

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

Füüsilise funktsiooni ja elukvaliteedi tulemused

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

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

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

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

† Tulemus 24. nädalal

Oluline erinevus platseebost esmasel ajamomendil: * p < 0,05, **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001

MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

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

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

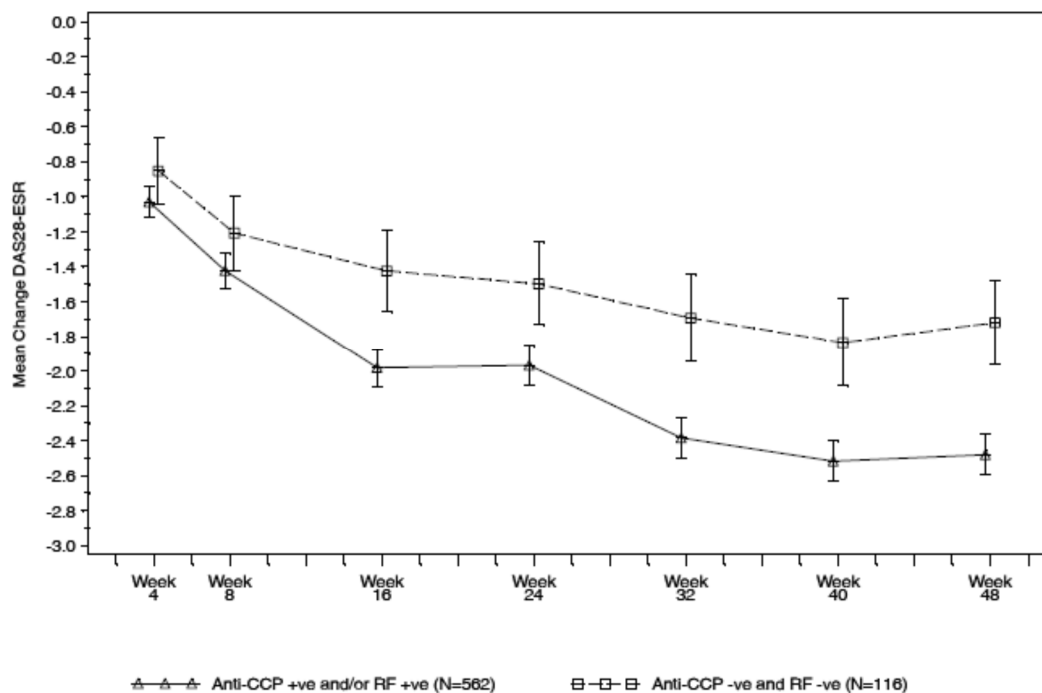
Efektiivsuse tulemusi rituksimabiga ravitud patsientidel analüüsiti autoantikehade staatuse alusel enne ravi alustamist. 24. nädalal oli patsientidel, kes olid ravieelselt seropositiivsed RF ja/või anti-CCP suhtes, oluliselt suurem tõenäosus ACR20 ja 50 ravivastuse saavutamiseks võrreldes seronegatiivsete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

Tabel 18 Efektiivsuse kokkuvõte ravieelse autoantikehade staatuse järgi

	Nädal 24		Nädal 48	
	Sero-positiivsed (n = 514)	Sero-negatiivsed (n = 106)	Sero-positiivsed (n = 506)	Sero-negatiivsed (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR vastus (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-ESR-i keskmine muutus	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

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

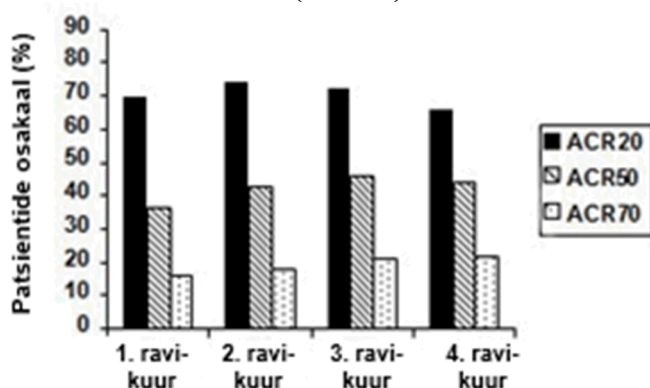
Joonis 1 DAS28-ESR muutus algväärtusest ravieelse autoantikehade staatuse järgi



Pikaajaline efektiivsus korduvate ravikuuride puhul

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

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



Kliinilised laboratoorsed leiud

Kliinilistes uuringutes oli rituksimabiga ravi järgselt ADA leid positiivne kokku 392/3095 (12,7%) reumatoidartriidiga patsientidest. ADA leid ei olnud enamusel patsientidest seotud kliinilise seisundi halvenemise või järgnevate infusioonide suhtes tekkivate reaktsioonide suurenenud riskiga. ADA esinemine võib olla seotud infusiooni- või allergiliste reaktsioonide süvenemisega pärast järgnevate kuuride teist infusiooni.

Lapsed

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

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

Remissiooni induksioon täiskasvanutel

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

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas suukaudset tsüklofosfamiidi iga päev (2 mg/kg/päevas) 3...6 kuu jooksul või rituksimabi (375 mg/m²) üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Kõik tsüklofosfamiidi rühma patsiendid said järelkontrolli kestel säilitusravi asatiopriiniga. Mõlema rühma patsiendid said intravenooset (i.v.) pulssravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas (või mõnda teist ekvivalentset annuses glükokortikoidi) 1...3 päeva jooksul, millele järgnes suukaudse prednisolooni manustamine (1 mg/kg/päevas, mitte üle 80 mg ööpäevas). Ravi prednisolooniga pidi olema järk-järgult lõpetatud 6. kuuks pärast uuritava ravi algust.

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

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

Tabel 19 6. kuuks täieliku remissiooni saavutanud täiskasvanud patsientide protsent (ravikavatsuslik [ITT] populatsioon*)

	Rituksimab (n = 99)	Tsüklofosfamiid (n = 98)	Ravierinevus (Rituksimab - tsüklofosfamiid)
Protsent	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b CI (-3,2%, 24,3%) ^a
CI = usaldusvahemik. * Halvima juhu meetod ^a Demonstreeriti samaväärsust, kuna alumine piir (-3,2%) oli kõrgem eelnevalt määratletud samaväärsuse piirist (-20%). ^b 95,1% usaldustase näitab täiendavat alfa-väärtust 0,001, et põhjendada efektiivsuse vaheanalüüsi.			

Tabel 20 Täielik remissioon 6. kuul haiguse staatuse järgi

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

Puuduvate andmete korral kasutatakse halvima juhu meetodit

Täielik remissioon 12. ja 18. kuul

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

Laboratoorsed hindamised

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

Säilitusravi täiskasvanutel

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

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

randomiseerimist. Prednisolooni annuse astmeline vähendamine ja prednisolooniga ravi lõpetamine pärast 18 kuud jäi uuringuarsti otsustada.

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

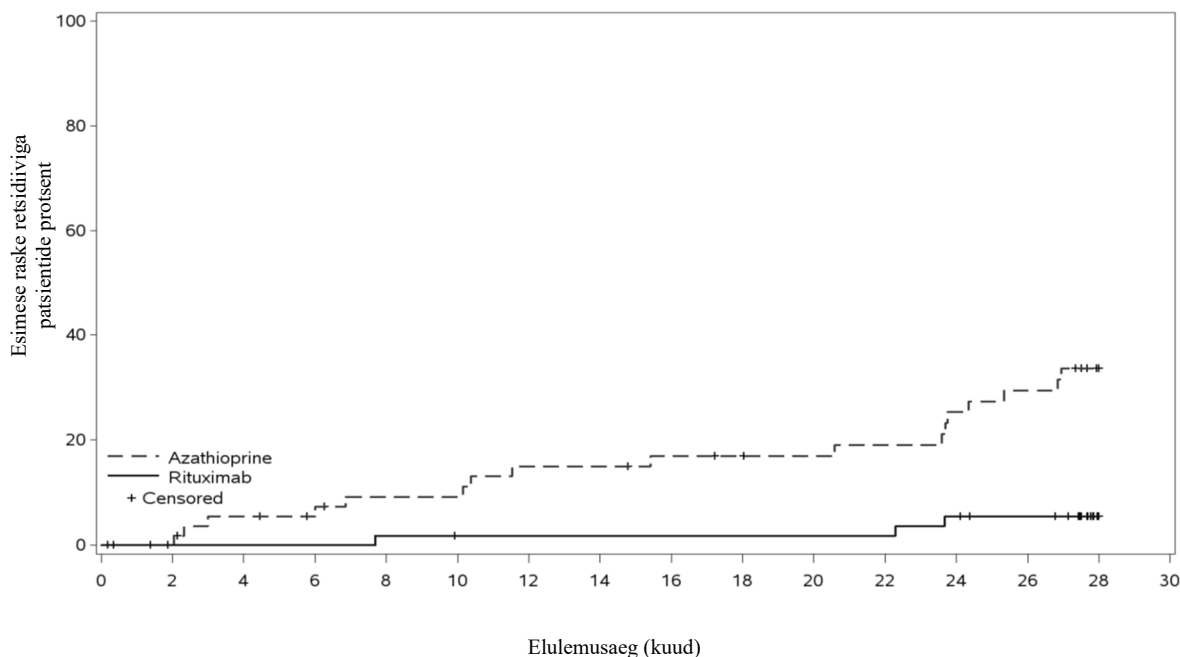
Esmane tulemusnäitaja oli raskete retsidiivide määr 28. kuul.

Tulemused

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

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

Joonis 3: Esimese raske retsidiivi kumulatiivne esinemissagedus aja jooksul



Raske retsidiiviga patsientide arv	
Asatiopriin	0 0 3 3 5 5 8 8 9 9 9 10 13 15 17
Ritüksimab	0 0 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 3 3 3
Riskipatsientide arv	
Asatiopriin	59 56 52 50 47 47 44 44 42 41 40 39 36 34 0
Ritüksimab	58 56 56 56 55 54 54 54 54 54 54 54 52 50 0

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

Laboratoorsed hindamised

Säilitusravi kliinilises uuringus tekkisid ravimivastased antikehad (ADA) kokku 18% (6/34) ritüksimabiga ravitud patsientidest. Säilitusravi kliinilises uuringus puudus ADA leiul ilmne arengusuund või negatiivne mõju ohutusele või efektiivsusele.

Lapsed

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikrokoopiline polüangiit (MPA)

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

Uuring koosnes esialgselt 6-kuulisest remissiooni induktsiooni faasist koos minimaalselt 18-kuulise järelkontrolliga, kokku maksimaalselt kuni 54 kuud (4,5 aastat). Enne esimest rituksimabi infusiooni pidid patsiendid saama veenisiseselt vähemalt 3 annust metüülprednisolooni (30 mg/kg ööpäevas, mitte üle 1 g ööpäevas). Kliinilise vajaduse korral võidi manustada veenisiseselt metüülprednisolooni lisaannuseid (kuni kolm annust). Remissiooni induktsiooni raviskeem sisaldas rituksimabi nelja üks kord nädalas manustatud intravenooset infusiooni annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta uuringupäevadel 1, 8, 15 ja 22 kombinatsioonis suukaudse prednisolooni või prednisooniga annuses 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne annus 60 mg ööpäevas), mida 6. kuuks vähendati järk-järgult minimaalse annuseni 0,2 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 10 mg ööpäevas). Pärast remissiooni induktsiooni faasi võisid patsiendid uuringuarsti äranägemisel saada järgneva rituksimabi infusiooni 6. kuul ja pärast seda, et säilitada PVAS-i remissioon ja hoida haiguse aktiivsus (sh haiguse progresseerumine või ägenemised) kontrolli all või et saavutada esimene remissioon.

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

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

Glükokortikoidi kumulatiivne (intravenoosne ja suukaudne) annus 6. kuul

Uuringus WA25615 vähendati 24 patsiendil 25-st (96%) 6. kuul või 6. kuuks suukaudse glükokortikosteroidi annust järk-järgult 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või annuseni ≤ 10 mg ööpäevas, ükskõik kumb on väiksem) uuringuplaanis kindlaks määratud suukaudse steroidravi annuse järkjärgulise vähendamise käigus.

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

Jätkuravi

Kogu uuringuperioodi jooksul said patsiendid 4...28 rituksimabi infusiooni (kuni 4,5 aasta [53,8 kuu] jooksul). Patsiendid said rituksimabi kuni 375 mg/m² x 4 ligikaudu iga 6 kuu järel vastavalt uuringuarsti otsusele. Kokku said lisaravi rituksimabiga 17 patsienti 25-st (68%) 6. kuul või pärast seda kuni uuringu lõpuni; 14 patsienti nimetatud 17-st said lisaravi rituksimabiga vahemikus 6. kuust kuni 18. kuuni.

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

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

* PVAS-i skoor 0 ja saavutatud glükokortikoidide annuse vähendamine 0,2 mg/kg-ni ööpäevas (või 10 mg-ni ööpäevas, ükskõik kumb on väiksem) hindamise ajahetkel.
^aefektiivsuse tulemused on uurivad ja nende tulemusnäitajate puhul nõuetekohast statistilist testimist läbi ei viidud. Ravi rituksimabiga (375 mg/m² x 4 infusiooni) kuni 6. kuuni oli kõigil patsientidel ühesugune. Jätkuravi pärast 6. kuud toimus uurija äranägemisel.

Laboratoorsed hindamised

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

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

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

Kliiniline kogemus *pemphigus vulgaris*'e puhul

PV uuring 1 (uuring ML22196)

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

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

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

PV uuringu 1 tulemused

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

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

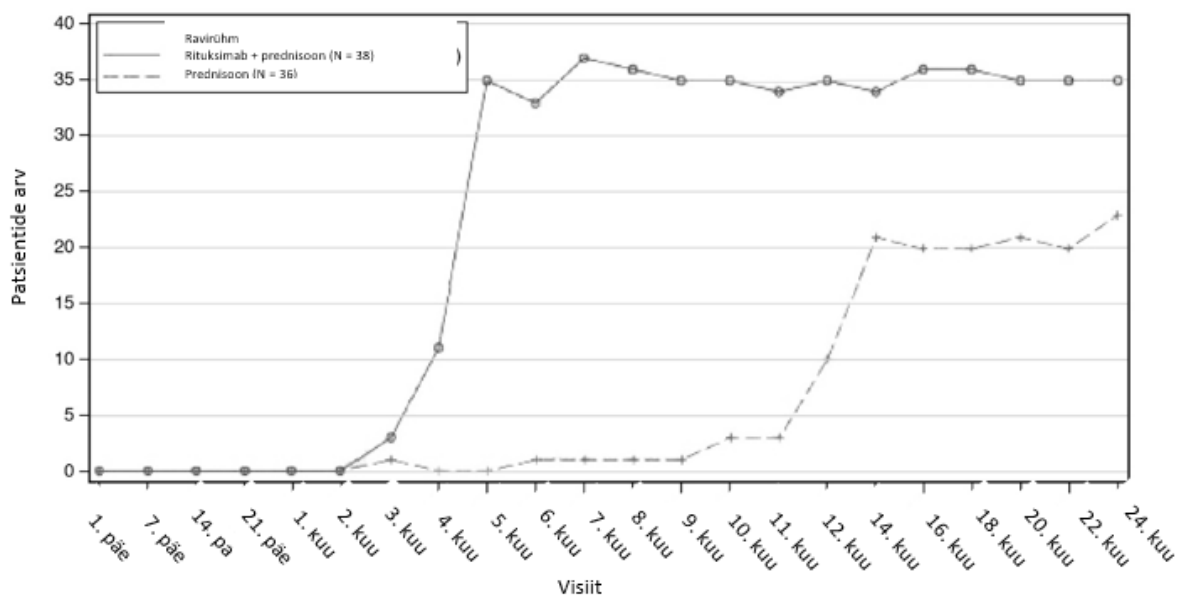
	Rituksimab + prednisoon N = 38	Prednisoon N = 36	p-väärtus ^a	95% CI ^b
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4; 76,5)

^ap-väärtus on saadud Fisheri täpsustestist p-keskväärtuse korrigeerimisega.

^b95% usaldusvahemik on korrigeeritud Newcombe'i intervall.

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

Joonis 4: Patsientide arv, kes ei saanud või said aja jooksul minimaalset kortikosteroidravi (≤ 10 mg ööpäevas)



Post-hoc retrospektiivne laboratoorne hindamine

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

PV uuring 2 (uuring WA29330)

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

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

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

PV uuringu 2 tulemused

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

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

	Rituksimab (N = 62)	MMF (N = 63)	Erinevus (95% CI)	p-väärtus
Ravivastuse saavutanute arv (ravivastuse määr [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	< 0,0001
Äsja diagnoositud patsiendid	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Varem diagnoositud haigusega patsiendid	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = mükofenolaatmofetiil. CI = usaldusvahemik. Äsja diagnoositud patsiendid = haiguse kestus < 6 kuud või ei olnud eelnevalt PV ravi saanud. Varem diagnoositud haigusega patsiendid = haiguse kestus ≥ 6 kuud ja said eelnevalt PV ravi. p-väärtuse saamiseks kasutati Cochran-Manteli-Haenzeli analüüsi.				

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

Ekspositsioon glükokortikoididele

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

Haiguse ägenemine

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

Laboratoorsed hindamised

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 298 mitte-Hodgkini lümfoomiga patsienti, kes said ühe või mitu rituksimabi infusiooni monoterapiiana või kombinatsioonis CHOP-raviga (rituksimabi kasutati annustes 100...500 mg/m²), olid tüüpilised populatsiooni mittespetsiifilise kliirensi (CL₁), spetsiifilise kliirensi (CL₂), millele tõenäoliselt aitasid kaasa B-rakud või kasvajakollete suurus, ning tsentraalse looži jaotusruumala (V₁) väärtused vastavalt 0,14 l/päevas, 0,59 l/päevas ja 2,7 l. Rituksimabi hinnanguline keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 22 päeva (vahemik 6,1...52 päeva). Ravieelne CD19-positiivsete rakkude arv ja mõõdetavate kasvajakollete suurus aitasid vähesel määral kaasa rituksimabi CL₂ varieeruvusele andmetes, mis saadi 161 patsiendilt, kes said ravimit annuses 375 mg/m² veeniinfusioonina 4 nädalaannusena. Suurema CD19-positiivsete rakkude arvu või kasvajakolletega patsientidel oli suurem CL₂. Ent suur osa CL₂ individuaalsest varieeruvusest jäi püsima pärast CD19-positiivsete rakkude ja kasvajakollete suuruse järgi korrigeerimist. V₁ varieerus kehapiinna suuruse ja CHOP-ravi järgi. Kehapiinna suuruse vahemiku (1,53...2,32 m²) ja samaaegse CHOP-ravi mõju V₁ varieeruvusele (vastavalt 27,1% ja 19,0%) oli suhteliselt väike. Vanus, sugu, rass ja WHO sooritusvõime ei mõjutanud rituksimabi farmakokineetikat. See analüüs näitab, et rituksimabi annuse korrigeerimisel ükskõik millise uuritud ühismuutuja järgi ei ole oodata farmakokineetilise varieeruvuse olulist vähenemist.

203-le varem rituksimabi mittesaanud mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile manustati rituksimabi annuses 375 mg/m² veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 4 annust. Pärast neljandat infusiooni oli keskmine C_{max} 486 µg/ml (vahemik 77,5...996,6 µg/ml). Rituksimab oli patsientide seerumis määratav 3...6 kuud pärast viimase ravi lõppu.

37-le mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile manustati rituksimabi annuses 375 mg/m² veeniinfusiooni teel nädalaste intervallide järel 8 annust. Keskmine C_{max} suurenes iga järgneva infusiooni puhul, ulatudes väärtusest 243 µg/ml (vahemik 16...582 µg/ml) pärast esimest infusiooni kuni väärtuseni 550 µg/ml (vahemik 171...1177 µg/ml) pärast kaheksandat infusiooni.

Kui rituksimabi manustati 6 infusiooni annuses 375 mg/m² kombinatsioonis 6 tsükli CHOP-keemiaraviga, oli rituksimabi farmakokineetiline profiil sarnane ravimi monoterapiiana kasutamisel täheldatuga.

DLBCL/BL/BAL/BLL lastel

DLBCL/BL/BAL/BLL-i kliinilises uuringus lastel kuulus farmakokineetika alarühma 35 patsienti alates 3 aasta vanusest. Farmakokineetika oli võrreldav kahes vanuserühmas (≥ 3... < 12-aastased vs. ≥ 12... < 18-aastased). Pärast kahte rituksimabi intravenooset infusiooni (375 mg/m²) kummagi induktsioonravi tsükli ajal (tsüklid 1 ja 2), millele järgnes üks rituksimabi intravenoosne infusioon (375 mg/m²) kummagi konsolideeriva ravi tsükli ajal (tsüklid 3 ja 4), oli maksimaalne kontsentratsioon suurim pärast neljandat infusiooni (tsükkel 2) geomeetrilise keskmise väärtusega 347 µg/ml, millele seejärel järgnesid madalamad geomeetrilised keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid (tsükkel 4: 247 µg/ml). Antud raviskeemi puhul olid minimaalsed kontsentratsioonid püsivad (geomeetrilised keskmised väärtused: 41,8 µg/ml (enne 2. tsükli annust; pärast 1 tsükli), 67,7 µg/ml (enne 3. tsükli annust, pärast 2 tsükli) ja 58,5 µg/ml (enne 4. tsükli annust, pärast 3 tsükli)). Eritumise poolväärtusaja mediaan lastel alates 3 aasta vanusest oli 26 päeva.

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

Puuduvad farmakokineetilised andmed vanuserühmas ≥ 6 kuud... < 3 aastat, kuid populatsiooni FK alusel võib selles vanuserühmas eeldada ≥ 3-aastastega võrreldavat süsteemset ekspositsiooni (AUC, C_{min}) (tabel 24). Kasvaja väiksem ravieelne suurus on seotud suurema ekspositsiooniga, mis tuleneb aeglasemast aegsõltuvast kliirensist, kuid erinevate kasvajasuuruste poolt mõjutatud süsteemsed

ekspositsioonid püsivad ekspositsioonivahemikus, mis on efektiivne ja aktsepteeritava ohutusprofiiliga.

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

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

Tulemused on esitatud mediaanina (min...max); C_{min} on määratud 4. tsükliks enne annustamist.

Krooniline lümfotsütleukeemia

Ritüksimabi manustati veeniinfusiooni teel esimese tsükli annuses 375 mg/m², mida suurendati 500 mg/m²-ni iga tsükkel viie annuse puhul kombinatsioonis fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga KLL-iga patsientidel. Keskmine C_{max} (N = 15) oli 408 µg/ml (vahemik 97...764 µg/ml) pärast viiendat 500 mg/m² infusiooni ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg oli 32 päeva (vahemik 14...62 päeva).

Reumatoidartriit

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

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

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

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

Granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikrokoopiline polüangiit (MPA)

Täiskasvanud

Üks kord nädalas 375 mg/m² rituksimabi (neli annust) saanud 97 granulomatoosse polüangiidi ja mikrokoopilise polüangiidiga patsiendi andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli hinnanguline keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg 23 päeva (vahemik 9...49 päeva). Rituksimabi keskmine kliirens ja jaotusruumala olid vastavalt 0,313 l ööpäevas (vahemik 0,116...0,726 l ööpäevas) ja 4,50 l (vahemik 2,25...7,39 l). Maksimaalne kontsentratsioon esimese 180 päeva jooksul (C_{max}), minimaalne kontsentratsioon 180. päeval (C180) ja kumulatiivne kontsentratsioonikõvera alune pindala 180 päeva jooksul (AUC180) olid vastavalt (mediaan [vahemik]) 372,6 (252,3...533,5) µg/ml, 2,1 (0...29,3) µg/ml ja 10 302 (3653...21 874) µg/ml*päevad. GPA ja MPA-ga täiskasvanud patsientidel täheldatud rituksimabi farmakokineetilised näitajad on sarnased reumatoidartriidiga patsientidel täheldatuga.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas GPA ja MPA-ga 25 last (vanuses 6...17 aastat), kes said rituksimabi 375 mg/m² üks kord nädalas neli annust, oli hinnanguline terminaalne eritumise poolväärtusaja mediaan 22 päeva (vahemik 11...42 päeva). Rituksimabi keskmine kliirens ja jaotusruumala olid vastavalt 0,221 l ööpäevas (vahemik 0,0996...0,381 l ööpäevas) ja 2,27 l (vahemik 1,43...3,17 l). Maksimaalne kontsentratsioon esimese 180 päeva jooksul (C_{max}), minimaalne kontsentratsioon 180. päeval (C180) ja kumulatiivne kontsentratsioonikõvera alune pindala 180 päeva jooksul (AUC180) olid vastavalt (mediaan [vahemik]) 382,8 (270,6...513,6) µg/ml, 0,9 (0...17,7) µg/ml ja 9787 (4838...20 446) µg/ml*päevad. GPA või MPA-ga lastel olid rituksimabi farmakokineetilised näitajad sarnased täiskasvanud GPA või MPA patsientidel täheldatuga, kui võeti arvesse kehapiinna suuruse mõju kliirensi ja jaotusruumala näitajatele.

Pemphigus vulgaris

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

Tabel 25 Populatsiooni farmakokineetika PV uuringus 2 osalenud PV-ga täiskasvanud patsientidel

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Dinaatriumedetaat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ruxience'i sobimatust polüvinüülkloriidist ja polüetüleenist infusioonikottide või -süsteemidega ei ole täheldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

24 kuud.

Lahjendatud ravimpreparaat

- Pärast aseptilist lahjendamist naatriumkloriidi lahuses 0,9% naatriumkloriidilahusega valmistatud Ruxience'i infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 35 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning lisaks 24 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C.
- Pärast aseptilist lahjendamist D-glükoosilahuses 5% D-glükoosilahusega valmistatud Ruxience'i infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning lisaks 24 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi

temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud asepticistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ruxience 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev, I tüüpi klaasist ja klorobutüülkummist punnkorgiga viaal, mis sisaldab 100 mg rituksimabi 10 milliliitris.

Pakendis on üks viaal.

Ruxience 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev, I tüüpi klaasist ja klorobutüülkummist punnkorgiga viaal, mis sisaldab 500 mg rituksimabi 50 milliliitris.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Ruxience'i ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt. Arvutatud kontsentratsioonini (1...4 mg/ml rituksimabi) lahjendamiseks tuleb vajalik kogus Ruxience'i infusioonikontsentraati aseptiliselt süstida steriilset pürogeenivaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või 5% glükoosilahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahuse valmistamisel tuleb kotti kergelt pöörata, et vältida vahu teket. Valmislahuse puhul tuleb tagada steriilsus. Kuna ravimpreparaat ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid või bakteriostaatilisi aineid, peab valmistamistehnika olema aseptiline. Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste esinemise või värvimuutuste suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

Ruxience 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

EU/1/20/1431/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
Saksamaa

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

Mitteonkoloogilised näidustused:

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõikidele arstidele, kes võivad hakata Ruxience'i välja kirjutama, on antud järgmised materjalid:

Ravimiteave
Teave arstile
Teave patsiendile
Patsiendi hoiatuskaart

Arstile mõeldud teave Ruxience'i kohta peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

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

Patsiendile mõeldud teave Ruxience'i kohta peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

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

Patsiendi hoiatuskaart Ruxience'i mitteonkoloogiliste näidustuste puhul peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

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

Onkoloogilised näidustused

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik arstid, kes eeldatavasti hakkavad Ruxience'i määrama, saaksid järgmised materjalid.

Ravimiteave
Teave arstile

Arstile mõeldud teave Ruxience'i kohta peab sisaldama järgmist olulist informatsiooni.

- Teave, et ravimit tohib manustada ainult intravenoosselt, et vältida manustamisteedega seotud vigu.

Arstile mõeldud teabe, patsiendile mõeldud teabe ja patsiendi hoiatuskaardi peab enne levitamist heaks kiitma kohalik pädev asutus.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Ruxience 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 10 mg/ml rituksimabi.

3. ABIAINED

L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

100 mg/10 ml

Üks vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1431/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ruxience 100 mg steriilne kontsentraat

rituksimab

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/10 ml

6. MUU

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

Ruxience 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

rituksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 10 mg/ml rituksimabi.

3. ABIAINED

L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

500 mg/50 ml

1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1431/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ruxience 500 mg steriilne kontsentraat

rituksimab

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg/50 ml

6. MUU

PATSIENDI HOIATUSKAARDI TEKST MITTEONKOLOOGILISTE NÄIDUSTUSTE KORRAL

<p style="text-align: center;"><u>Ruxience'i hoiatuskaart</u> <u>mitteonkoloogiliste haigustega patsientidele</u></p> <p>Miks see kaart on mulle antud?</p> <p>Selle ravimi kasutamisel võib suurenedada tõenäosus infektsioonide tekkeks. Sellel kaardil on kirjas järgmine teave:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mida on vaja teada enne Ruxience'i manustamist.• Millised on infektsiooninähud.• Mida teha, kui arvate, et teil võib olla tekkinud infektsioon. <p>Kaardi tagaküljel on kirjas ka teie nimi ning arsti nimi ja telefoninumber.</p> <p>Mida ma pean selle kaardiga tegema?</p> <ul style="list-style-type: none">• Kandke seda kaarti alati endaga kaasas - näiteks rahakotis või käekotis.• Näidake seda kaarti igale teie ravis osalevale arstile, meditsiiniõdele või hambaarstile, mitte ainult Ruxience'iga ravi määranud raviarst-spetsialistile. <p>Kandke seda kaarti endaga kaasas 2 aastat pärast Ruxience'i viimase annuse manustamist. See on vajalik, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi lõppu.</p> <p>Millal ei tohi Ruxience'i manustada?</p> <p>Ruxience'i ei tohi manustada juhul, kui teil on äge infektsioon või tõsine probleem immuunsüsteemiga.</p> <p>Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui te saate või olete varem saanud ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, kaasa arvatud keemiaravi.</p>	<p>Mida ma pean veel teadma?</p> <p>Harva võib Ruxience põhjustada tõsist ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). See haigus võib lõppeda surmaga.</p> <ul style="list-style-type: none">• PML-i sümptomid on järgmised:<ul style="list-style-type: none">- segasus, mälukaotus või mõtlemishäired- tasakaaluhäired, kõndimisraskused või kõnehäired- ühe kehapoole jõuetus või nõrkus- ähmane nägemine või nägemise kaotus. <p>Kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde. Teavitage neid ka sellest, et saate ravi Ruxience'iga.</p> <p>Kust saada lisateavet?</p> <p>Lisateabe saamiseks lugege Ruxience'i pakendi infolehte.</p> <p>Ravi alguse kuupäev ja kontaktandmed</p> <p>Kõige viimase infusiooni kuupäev: _____ Esimese infusiooni kuupäev: _____ Patsiendi nimi: _____ Arsti nimi: _____ Arsti kontaktandmed: _____</p> <p>Tervishoiutöötajaga kohtudes peab teil kindlasti kaasas olema kõikide kasutatavate ravimite nimekiri.</p> <p>Kui teil on küsimusi sellel kaardil oleva teabe kohta, palun pöörduge oma arsti või meditsiiniõde poole.</p>
---	---

Millised on infektsiooninähud?

Pöörake tähelepanu järgnevalt loetletud võimalikele infektsiooninähtudele:

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

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

Teavitage neid ka sellest, et saate ravi Ruxience'iga.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ruxience 100 mg infusioonilahuse kontsentraat Ruxience 500 mg infusioonilahuse kontsentraat rituksimab

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ruxience ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ruxience'i kasutamist
3. Kuidas Ruxience'i kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ruxience'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ruxience ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ruxience

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

Milleks Ruxience'i kasutatakse

Ruxience'i kasutatakse mitme erineva haiguse raviks täiskasvanutel ja lastel. Arst võib teile Ruxience'i määrata järgmiste haiguste raviks:

a) Mitte-Hodgkini lümfoom

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

Täiskasvanutele võib Ruxience'i manustada üksinda või koos teiste ravimitega (keemiaraviga).

Täiskasvanud patsientidel, kellel ravi toimib, võib Ruxience'i kasutada säilitusravina 2 aasta jooksul pärast esmase ravi lõppu.

Lastele ja noorukitele manustatakse Ruxience'i koos keemiaraviga.

b) Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL) on täiskasvanutel kõige sagedamini esinev leukeemia vorm.

KLL kahjustab teatud lümfotsüüte, B-rakke, ning saab alguse luuüdist ja levib lümfisõlmedesse.

KLL-iga patsientidel on liiga palju hälbinud lümfotsüüte, mis kuhjuvad peamiselt luuüdis ja veres.

Nende hälbinud B-lümfotsüütide vohamine põhjustab teil esinevaid sümptomeid. Ruxience kombinatsioonis keemiaraviga hävitab need rakud, mis eemaldatakse organismist järk-järgult bioloogiliste protsesside kaudu.

c) Reumatoidartriit

Ruxience'i kasutatakse reumatoidartriidi raviks. Reumatoidartriit on liigesehaigus. B-lümfotsüüdid osalevad mõnede teil esinevate sümptomite tekkes. Ruxience'i kasutatakse reumatoidartriidi raviks inimestel, kes on juba proovinud teisi ravimeid, kuid nende toime on kas lakanud või ei ole olnud

piisavalt tõhus või need on põhjustanud kõrvaltoimeid. Ruxience'i kasutatakse tavaliselt koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

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

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

d) Granulomatoosne polüangiit või mikroskoopiline polüangiit

Ruxience'i kasutatakse granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoosiks) või mikroskoopilise polüangiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest, manustatuna kombinatsioonis kortikosteroididega.

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

e) *Pemphigus vulgaris* (harilik villtõbi)

Ruxience'i kasutatakse mõõduka kuni raske *pemphigus vulgaris*'e raviks. *Pemphigus vulgaris* on autoimmuunhaigus, mis põhjustab valulike villide teket nahal ning suu, nina, neelu ja suguelundite limaskestal.

2. Mida on vaja teada enne Ruxience'i kasutamist

Ruxience'i ei tohi kasutada

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

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile Ruxience'i manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne Ruxience'i manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

On tähtis, et teie ja teie arst dokumenteerite manustatava ravimi nime ja partii numbri.

Enne Ruxience'i manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

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

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

Samuti rääkige oma arstiga, kui te arvate, et võite lähiajal vajada mõnda vaktsiini, sealhulgas vaktsiine, mida manustatakse enne teistesse riikidesse reisimist. Teatud vaktsiine ei tohi manustada

samal ajal koos Ruxience'iga või Ruxience'i manustamisele järgnevat kuude jooksul. Arst kontrollib, kas te peaksite enne Ruxience'i manustamist saama mõnda vaktsiini.

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

- kui te arvate, et teil võib olla mõni nakkus, isegi kerge haigus nagu nohu. Ruxience avaldab mõju rakkudele, mis aitavad nakkuste vastu võidelda, ning te peate enne Ruxience'i manustamist ootama, kuni nakkus on möödunud. Palun teavitage oma arsti ka sellest, kui teil on varem esinenud palju nakkusi või kui teil esineb raskekujulisi nakkusi.

Lapsed ja noorukid

Mitte-Hodgkini lümfoom

Ruxience'i saab kasutada mitte-Hodgkini lümfoomi, eeskätt CD20-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomi (DLBCL), Burkitti lümfoomi (BL)/Burkitti leukeemia (küpsete B-rakkude äge leukeemia, BAL) või Burkitti lümfoomi tunnustega lümfoomi (BLL) raviks lastel alates 6 kuu vanusest ja noorukitel.

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

Granulomatoosne polüangiit või mikrokoopiline polüangiit

Ruxience'i võib kasutada granulomatoosse polüangiidi (varem nimetati Wegeneri granulomatoosiks) või mikrokoopilise polüangiidi raviks lastel ja noorukitel alates 2 aasta vanusest. Ruxience'i kasutamise kohta teiste haigustega lastel ja noorukitel on saadud vähesel hulgal andmeid.

Pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega juhul, kui olete või teie laps on alla 18-aastane.

Muud ravimid ja Ruxience

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

Eriti tähtis on arstile rääkida sellest:

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

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele. See on vajalik sellepärast, et Ruxience võib läbida platsentat ja avaldada mõju lapsele. Kui te olete rasestuda võiv naine, peate teie ja teie partner kasutama Ruxience'iga ravi ajal tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Te peate seda jätkama ka 12 kuu jooksul pärast viimast ravi Ruxience'iga.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Ruxience'i naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ruxience'i kasutatakse

Kuidas ravimit manustatakse

Ruxience'i manustab teile selle ravimi kasutamiskogemusega arst või meditsiiniõde. Selle ravimi manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Ruxience'i manustatakse alati veeniinfusiooni teel.

Ravimid, mida manustatakse enne Ruxience'i igakordset manustamist

Enne Ruxience'i manustamist manustatakse teile teisi ravimeid (premedikatsioon) võimalike kõrvaltoimete vältimiseks või vähendamiseks.

Kui palju ja kui sageli te ravi saate

a) Kui te saate mitte-Hodgkini lümfoomi ravi

- *Kui te saate ainult Ruxience'i*
Ruxience'i manustatakse üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Võimalikud on korduvad ravikuurid Ruxience'iga.
- *Kui te saate Ruxience'i koos keemiaraviga*
Ruxience'i manustatakse keemiaraviga samal päeval. Seda manustatakse tavaliselt iga 3 nädala järel kuni 8 korda.
- Kui te allute hästi ravile, võidakse Ruxience'i manustada säilitusravina iga 2 või 3 kuu järel kahe aasta jooksul. Ravivastusest sõltuvalt võib arst seda muuta.
- Kui olete alla 18 aasta vanune, manustatakse teile Ruxience'i koos keemiaraviga. Te saate Ruxience'i kuni 6 korda 3,5...5,5-kuulise perioodi jooksul.

b) **Kui te saate kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi**

Kui te saate Ruxience'i kombinatsioonis keemiaraviga, saate te Ruxience'i infusiooni esimese tsükli 0-päeval ja seejärel iga tsükli esimesel päeval (kokku 6 tsükli). Iga tsükkel kestab 28 päeva. Keemiaravi järgneb Ruxience'i infusioonile. Teie arst otsustab, kas te vajate samaaegset toetavat ravi.

c) **Kui te saate reumatoidartriidi ravi**

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Võimalikud on korduvad ravikuurid Ruxience'iga. Arst otsustab teie haigusnähtude põhjal, millal peaksite saama veel Ruxience'i. See võib aset leida kuude pärast.

d) **Kui te saate granulomatoosse polüangiidi või mikrokoopilise polüangiidi ravi**

Ravi Ruxience'iga koosneb neljast eraldi infusioonist, mis manustatakse nädalaste vahedega. Enne Ruxience'iga ravi alustamist manustatakse tavaliselt veenisiseselt kortikosteroide. Arst võib teile igal ajal määrata ravi suukaudsete kortikosteroididega.

Kui olete 18-aastane või vanem ja allute hästi ravile, võidakse teile Ruxience'i manustada säilitusravina. Seda manustatakse 2 eraldi infusioonina kahe nädalase vahega, millele järgneb 1 infusioon iga 6 kuu järel vähemalt 2 aasta jooksul. Arst võib otsustada teid ravida Ruxience'iga kauem (kuni 5 aastat) sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

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

Iga ravikuur koosneb kahest eraldi infusioonist, mis manustatakse 2-nädalase vahega. Kui allute hästi ravile, võidakse teile Ruxience'i manustada säilitusravina. Seda manustatakse 1 aasta ja 18 kuud pärast esialgset ravi ning pärast seda vajadusel iga 6 kuu järel. Arst võib seda muuta sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

Infektsioonid

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

- palavik, kõha, kurguvalu, kõrvetav valu urineerimisel või nõrkustunne või üldine halb enesetunne;
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskused või nägemiskaotus – need võivad olla tingitud väga harva esinevast tõsisest ajuinfektsioonist, mis on lõppenud surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML);
- palavik, peavalu ja kuklakangestus, koordineerimishäire (ataksia), isiksuse muutus, hallutsinatsioonid, teadvuse muutused, krambid või kooma – need võivad olla tingitud tõsisest ajuinfektsioonist (enteroviiruslik meningoentsefaliit), mis võib lõppeda surmaga.

Ravi ajal Ruxience'iga võivad kergemini tekkida infektsioonid.

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

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

Nahareaktsioonid

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

Teised kõrvaltoimed on järgmised:

- a) **Kui te saate või teie laps saab mitte-Hodgkini lümfoomi või kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st):

- bakteriaalsed või viirusinfektsioonid, bronhiit;
- valgete vereliblede väike arv koos palavikuga või ilma või vereliistakute väike arv;

- iiveldus;
- kiilad laigud peanahal, külmavärinad, peavalu;
- immuunsuse langus – infektsiooni eest kaitsvate ja immunoglobuliinideks (IgG) nimetatud antikehade sisalduse languse tõttu veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

- vere hüübimishäired, punaste vereliblede vähenenud tootmine või suurenenud lagundamine (aplastiline hemolüütiline aneemia), lümfisõlmede turse või suurenemine;
- meeleolu langus ja huvipuudus või erinevatest tegevustest saadava rahulolu puudumine, närvilisus;
- maitsehäired – näiteks maitsetundlikkuse muutused;
- südameprobleemid – näiteks südame löögisageduse aeglustumine või stenokardia (rindkerevalu);
- astma, organsüsteemide vähenenud varustamine hapnikuga;
- kõhupuhitus.

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

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

- tugev nägemislangus.

Teadmata sagedusega (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- valgete vereliblede arvu vähenemine, mis ei teki kohe;
- vereliistakute arvu vähenemine vahetult pärast infusiooni – see võib olla pöörduv, kuid on harvadel juhtudel lõppenud surmaga;
- kuulmislangus, teiste aistingute nõrgenemine;
- aju ja ajukelme infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit).

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lapsed ja noorukid

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

b) Kui te saate reumatoidartriidi ravi

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st):

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- infektsioonid, näiteks kopsutorupõletik (bronhiit);
- täistunne või tuikav valu nina, põskede ja silmade piirkonnas (ninakõrvalkoobaste põletik), kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus, hingamisraskused;
- jalgade seennakkus („sportlase jalg“);
- kõrge kolesteroolisisaldus veres;
- ebataivalised aistingud nahal, näiteks tuimus, surisemis-, torkimis- või põletustunne, istmikunärvivalu, migreen, pearinglus;
- juuste väljalangemine;
- ärevus, depressioon;
- seedehäire, kõhulahtisus, happe tagasivool, neelu ja suu ärritus ja/või haavandid;
- kõhu-, selja-, lihase- ja/või liigesevalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

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

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

- sümptomite kogum, mis tekib mõne nädala jooksul pärast rituksimabiga infusiooni, sealhulgas allergiataolised reaktsioonid, nagu nahalööve, sügelus, liigesevalu, lümfisõlmede suurenemine ja palavik;
- rasked villilised nahareaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud. Nahal või limaskestadel (näiteks suuõõnes, genitaalpiirkonnas või silmalaugudel) võib tekkida punetus, millega sageli kaasneb villide teke, samuti võib esineda palavik.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Muu harva kirjeldatud rituksimabist tingitud kõrvaltoime on infektsioonide vastu võitlevate valgete vereliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised (palun vt selles lõigus sialduvat teavet *Infektsioonide* kohta).

c) **Kui te saate või teie laps saab granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidi ravi**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- infektsioonid, näiteks hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid (valu urineerimisel), nina-neelupõletikud ja herpesnakkused;
- allergilised reaktsioonid, mis tekivad suurima tõenäosusega infusiooni ajal, kuid võivad tekkida ka kuni 24 tundi pärast infusiooni;
- kõhulahtisus;
- köha või õhupuudus;
- ninaverejooksud;
- vererõhu tõus;
- liigese- või seljavalu;
- lihasetõmbused või –värinad;
- peeringlus;
- treemor (värisemine, sageli käte värisemine);
- unehäired (unetus);
- käte või pahklude piirkonna turse.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- seedehäired;
- kõhukinnisus;
- nahalööbed, kaasa arvatud akne või nahalaigud;
- naha õhetus või punetus;
- palavik;
- ninakinnisus või vesine sekreet ninast;
- lihaste pinget või valulikkust;
- lihasevalu või valu kätes või jalgades;
- punaste vereliblede vähesus (aneemia);
- vereliistakute vähesus;
- vere kaaliumisisalduse suurenemine;
- südame rütmihäired või tavalisest kiirem südamegevus.

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

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga lapsed ja noorukid

Üldiselt olid granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed sarnased granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidiga

täiskasvanutel täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid infektsioonid, allergilised reaktsioonid ja iiveldus.

d) Kui te saate *pemphigus vulgaris*'e ravi

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- infektsioonid, näiteks nina-neelupõletik, herpesnakkused, silmapõletik, suusoor ja kuseteede infektsioonid (valulik urineerimine);
- meeleoluhäired, näiteks ärrituvus ja depressioon;
- nahakahjustused, näiteks sügelus, nõgestõbi ja healoomulised moodustised;
- väsimus või pearinglus;
- palavik;
- liigese- või seljavalu;
- kõhuvalu;
- lihasevalu;
- tavalisest kiirem südametegevus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- tõsine viirusinfektsioon;
- aju ja ajukelmete infektsioon/põletik (enteroviiruslik meningoentsefaliit).

Ruxience võib põhjustada ka muutusi teie arsti poolt tehtavates laborianalüüsides.

Kui te saate Ruxience'i koos teiste ravimitega, võivad osad teil tekkinud kõrvaltoimetest olla põhjustatud teistest ravimitest.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ruxience'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ruxience sisaldab

- Ruxience'is sisalduv toimeaine on rituksimab.
10 ml viaal sisaldab 100 mg rituksimabi (10 mg/ml).
50 ml viaal sisaldab 500 mg rituksimabi (10 mg/ml).
- Abiained on L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

Kuidas Ruxience välja näeb ja pakendi sisu

Ruxience on selge kuni veidi küütlelev, värvitu kuni helepruunikas-kollane lahus infusioonilahuse kontsentratsioonina [steriilne kontsentraat].

10 ml viaal – 1 viaal pakis

50 ml viaal – 1 viaal pakis

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Κύπρος

Πfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Muud teabeallikad

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

See infoleht on kõigis EL/EMPI keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.