

UA/18377/01/01
вип 16.10.2020

334

ДОДАТОК І
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ



▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко виявляти нову інформацію з безпеки. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Інформацію щодо повідомлення про побічні реакції див. у розділі 4.8.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Руксієнс 100 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій
Руксієнс 500 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Руксієнс 100 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій
1 мл містить 10 мг ритуксимабу.
Кожен флакон об'ємом 10 мл містить 100 мг ритуксимабу.

Руксієнс 500 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій
1 мл містить 10 мг ритуксимабу.
Кожен флакон об'ємом 50 мл містить 500 мг ритуксимабу.

Ритуксимаб — це отримане за допомогою генної інженерії химеричне моноклональне антитіло миші/людини, що являє собою глікозилований імуноглобулін із послідовністю постійних ділянок людського IgG1 та перемінних ділянок із легких та важких ланцюгів мишей. Антитіла виробляються суспензією культури клітин ссавців (яєчників китайських хом'яків) й очищуються за допомогою афінної хроматографії та іонного обміну, зокрема специфічних процедур інактивації та видалення вірусів.

Допоміжна речовина з відомим ефектом
Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу.

Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Концентрат для приготування розчину для інфузій (стерильний концентрат).
Прозора або злегка опалесцентна, безбарвна або бліда коричнево-жовта рідина.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Препарат Руксієнс показаний для дорослих із наведеними нижче захворюваннями.

Неходжкінська лімфома (НХЛ)

Препарат Руксієнс показаний для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованими фолікулярними лімфомами III–IV стадії в комбінації з хіміотерапією.

Підтримуюча терапія препаратом Руксієнс показана для лікування дорослих пацієнтів із фолікулярними лімфомами після отримання відповіді на індукційну терапію.

Монотерапія препаратом Руксієнс показана для лікування дорослих пацієнтів із фолікулярними лімфомами III–IV стадії, які є резистентними до хіміотерапії або знаходяться в стадії другого або подальших рецидивів після хіміотерапії.



Препарат Руксієнс показаний для лікування дорослих пацієнтів із CD20-позитивною дифузною В-великоклітинною неходжкінською лімфою в комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон).

Препарат Руксієнс у комбінації з хіміотерапією показаний для лікування дітей (віком від ≥ 6 місяців до < 18 років) з раніше нелікованою поширеною CD20-позитивною дифузною В-великоклітинною лімфою (ДВКЛ), лімфою Беркітта (ЛБ)/лейкозом Беркітта (гострим лейкозом зрілих В-клітин) (ГЛБ) або Беркіттоподібною лімфою (БПЛ).

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ)

Препарат Руксієнс показаний для лікування пацієнтів із раніше нелікованим та рецидивним/рефрактерним ХЛЛ у комбінації з хіміотерапією. Наявні лише обмежені дані щодо ефективності та безпечності застосування в пацієнтів, яких раніше лікували моноклональними антитілами, у тому числі з ритуксимабом, або пацієнтів із рефрактерністю до попереднього лікування ритуксимабом у комбінації з хіміотерапією.

Додаткову інформацію див. у розділі 5.1.

Ревматоїдний артрит

Препарат Руксієнс показаний для лікування дорослих пацієнтів із тяжким ревматоїдним артритом (активна форма) у комбінації з метотрексатом у випадку недостатньої ефективності або непереносимості лікування іншими хворобо-модифікуючими протиревматичними препаратами (disease-modifying anti-rheumatic drug — DMARD), у тому числі з лікуванням одним чи кількома інгібіторами фактора некрозу пухлини (ФНП).

У разі застосування в комбінації з метотрексатом препарат Руксієнс зменшує швидкість прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.

Гранулематоз із поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт

Препарат Руксієнс показаний для лікування дорослих пацієнтів тяжких форм активного гранулематозу з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера) (ГПА) і мікроскопічного поліангіїту (МПА) у комбінації з глюкокортикоїдами.

Препарат Руксієнс у комбінації з глюкокортикоїдами показаний для застосування з метою індукції ремісії в дітей (віком від ≥ 2 до < 18 років) тяжких форм активного ГПА (гранулематозу Вегенера) та МПА.

Пухирчатка звичайна

Препарат Руксієнс показаний для лікування пацієнтів із пухирчаткою звичайною (ПЗ) помірного або тяжкого ступеня.

4.2 Спосіб застосування та дози

Введення препарату Руксієнс треба проводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу в умовах, де є можливість негайного проведення реанімаційних заходів у повному обсязі (див. розділ 4.4).

Премедикація та профілактика

Перед кожним введенням препарату Руксієнс треба завжди проводити премедикацію із застосуванням жарознижувального та антигістамінного засобу, наприклад парацетамолу та дифенгідраміну.

У разі лікування дорослих пацієнтів із неходжкінською лімфою та ХЛЛ треба розглянути доцільність застосування глюкокортикоїдів, якщо препарат Руксієнс не застосовується в комбінації із хіміотерапією, що містить глюкокортикоїди.



Дітям із неходжкінською лімфомою слід проводити премедикацію із застосуванням парацетамолу та Н1-антигістамінного засобу (дифенгідраміну або еквівалентного препарату) за 30–60 хвилин до початку інфузії препарату Руксієнс. На додаток до цього слід застосовувати преднізон згідно з таблицею 1.

У пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом за 48 годин до початку терапії необхідно провести профілактику із застосуванням адекватної гідратації та засобів, які зменшують рівень сечової кислоти, з метою зниження ризику синдрому лізису пухлини. За кількості лімфоцитів більше $25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендується призначення преднізону/преднізолону в дозі 100 мг внутрішньовенно незадовго перед інфузією препарату Руксієнс з метою зменшення частоти та тяжкості гострих інфузійних реакцій та/або синдрому вивільнення цитокінів.

Хворим на ревматоїдний артрит, ГПА або МПА чи пухирчатку звичайну премедикацію із застосуванням 100 мг метилпреднізолону внутрішньовенно треба завершити за 30 хвилин до кожної інфузії препарату Руксієнс задля зменшення частоти й тяжкості інфузійних реакцій.

Дорослим пацієнтам із ГПА або МПА рекомендоване внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 1000 мг/добу протягом 1–3 днів перед першою інфузією препарату Руксієнс (останню дозу метилпреднізолону можна ввести в той самий день, що й першу дозу препарату Руксієнс). Надалі пацієнтам треба перорально приймати преднізон по 1 мг/кг/добу (не більше 80 мг/добу і зменшувати дозу якомога швидше, з огляду на клінічну потребу) під час індукційного лікування та протягом 4 тижнів після лікування препаратом Руксієнс.

Під час і після завершення терапії препаратом Руксієнс у дорослих пацієнтів із ГПА/МПА або ПЗ рекомендується проведення профілактики пневмоцистної пневмонії (ПЦП, спричиненої *Pneumocystis jiroveci*).

Діти

Дітям з ГПА або МПА перед першою в/в інфузією препарату Руксієнс слід три доби внутрішньовенно вводити метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг/добу (але не більше 1 г/добу) для лікування симптомів тяжкого васкуліту. До першої інфузії препарату Руксієнс можна застосувати до трьох додаткових добових доз метилпреднізолону 30 мг/кг внутрішньовенно.

Після завершення в/в застосування метилпреднізолону пацієнти мають отримувати преднізон перорально в дозі 1 мг/кг/добу (але не більше 60 мг/добу) з максимально швидким зменшенням дози відповідно до клінічної потреби (див. розділ 5.1).

Під час і після завершення терапії препаратом Руксієнс у дітей із ГПА або МПА рекомендується проведення профілактики пневмоцистної пневмонії (ПЦП, спричиненої *Pneumocystis jiroveci*).

Дозування

Необхідно перевіряти етикетки лікарського засобу, щоби переконатися, що пацієнту вводять саме ту лікарську форму (для внутрішньовенного або підшкірного введення), яка була йому призначена.

Неходжкінська лімфома

Фолікулярна неходжкінська лімфома

Комбінована терапія

Рекомендована доза препарату Руксієнс у комбінації з хіміотерапією для індукційного лікування раніше нелікованих пацієнтів або пацієнтів із рецидивними/рефрактерними фолікулярними лімфомами становить: 375 мг/м² поверхні тіла на цикл із загальною тривалістю лікування до 8 циклів.

Препарат Руксієнс треба вводити в 1-й день кожного циклу хіміотерапії після внутрішньовенного введення глюкокортикоїдного компонента хіміотерапії, якщо він передбачений схемою лікування.

Підтримуюча терапія



- Раніше нелікована фолікулярна лімфома

Рекомендована доза препарату Руксієнс у якості підтримуючого лікування для раніше нелікованих пацієнтів, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, становить: 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 2 місяці (через 2 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду 2 роки (загалом 12 інфузій).

- Рецидивна/рефрактерна фолікулярна лімфома

Рекомендована доза препарату Руксієнс у якості підтримуючого лікування для пацієнтів із рецидивним/рефрактерним захворюванням, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, становить: 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 3 місяці (через 3 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування захворювання або впродовж максимального періоду 2 роки (загалом 8 інфузій).

Монотерапія

- Рецидивна/рефрактерна фолікулярна лімфома

Рекомендована доза препарату Руксієнс, що застосовується як монотерапія для індукційного лікування пацієнтів із фолікулярними лімфомами III–IV стадії, що резистентні до хіміотерапії або знаходяться в стадії другого або подальших рецидивів після хіміотерапії, становить: 375 мг/м² поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Рекомендована доза у разі повторного лікування препаратом Руксієнс у якості монотерапії пацієнтів, у яких була отримана відповідь на попередню монотерапію ритуксимабом із приводу рецидивної/рефрактерної фолікулярної лімфоми, становить: 375 мг/м² поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів (див. розділ 5.1).

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома в дорослих

Препарат Руксієнс треба застосовувати в комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР. Рекомендована доза становить 375 мг/м² поверхні тіла та вводиться в 1-й день кожного циклу 8-циклової хіміотерапії після внутрішньовенного введення глюкокортикоїдного компонента схеми СНОР. Безпечність та ефективність застосування ритуксимабу в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування дифузних В-великоклітинних неходжкінських лімфом не встановлені.

Корекція дози під час терапії

Зменшувати дозу препарату Руксієнс не рекомендується. Якщо препарат Руксієнс вводять у комбінації з хіміотерапією, потрібно керуватися стандартними рекомендаціями щодо зниження дози хіміотерапевтичних препаратів.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Рекомендована доза препарату Руксієнс у комбінації з хіміотерапією для раніше нелікованих пацієнтів і пацієнтів із рецидивним/рефрактерним захворюванням становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться в 0-й день першого циклу, з подальшим введенням у дозі 500 мг/м² поверхні тіла, вводиться в 1-й день кожного подальшого циклу протягом 6 циклів. Хіміотерапію треба проводити після інфузії препарату Руксієнс.

Ревматоїдний артрит

Пацієнтам, які отримують інфузії препарату Руксієнс, треба давати пам'ятку для пацієнтів під час кожної інфузії.

Курс терапії препаратом Руксієнс складається з двох внутрішньовенних інфузій по 1000 мг. Рекомендована доза препарату Руксієнс становить 1000 мг внутрішньовенно. Наступна інфузія препарату у дозі 1000 мг проводиться через два тижні.

Потреба в подальших курсах повинна визначатися через 24 тижні після попереднього курсу. У цей час повторне лікування необхідно проводити, якщо зберігаються ознаки залишкової активності захворювання; в іншому разі повторне лікування треба відкласти до поновлення активності захворювання.



339

Доступні дані свідчать, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 16–24 тижнів після початкового курсу лікування. Питання щодо продовження терапії необхідно повторно розглянути щодо пацієнтів, у яких упродовж цього періоду відсутні очевидні докази терапевтичної користі.

Гранулематоз із поліангіітом (ГПА) і мікроскопічний поліангіїт (МПА)

Пацієнтам, які отримують інфузії препарату Руксієнс, треба давати пам'ятку для пацієнтів під час кожної інфузії.

Індукція ремісії в дорослих

Рекомендована доза препарату Руксієнс із метою індукції ремісії в дорослих пацієнтів з ГПА та МПА становить 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів (загалом 4 інфузії).

Підтримуюча терапія в дорослих

Після індукції ремісії препаратом Руксієнс підтримуючу терапію в дорослих пацієнтів з ГПА та МПА треба розпочинати не раніше ніж через 16 тижнів після останньої інфузії препарату Руксієнс.

Після індукції ремісії іншими стандартними імунодепресантами підтримуючу терапію препаратом Руксієнс треба розпочати протягом 4-тижневого періоду, що настає після ремісії захворювання.

Препарат Руксієнс треба вводити у вигляді двох внутрішньовенних інфузій по 500 мг з інтервалом у два тижні, з подальшим введенням внутрішньовенних інфузій по 500 мг кожні 6 місяців. Пацієнти повинні отримувати препарат Руксієнс протягом щонайменше 24 місяців після досягнення ремісії (відсутність клінічних ознак та симптомів). Для пацієнтів, у яких може бути підвищений ризик рецидиву, треба розглянути більш тривалий термін підтримуючої терапії препаратом Руксієнс (до 5 років).

Пухирчатка звичайна

Пацієнтам, які отримують інфузії препарату Руксієнс, треба давати пам'ятку для пацієнтів під час кожної інфузії.

Рекомендована доза препарату Руксієнс для лікування пухирчатки звичайної становить 1000 мг внутрішньовенно. Наступна інфузія препарату в дозі 1000 мг проводиться через два тижні в комбінації зі зменшенням дози глюкокортикоїдів.

Підтримуюча терапія

Підтримуючу внутрішньовенну інфузію 500 мг треба виконувати через 12 та 18 місяців, а потім кожні 6 місяців, якщо потрібно, на підставі клінічної оцінки.

Лікування рецидиву

У разі рецидиву пацієнти можуть отримувати 1000 мг препарату внутрішньовенно. Лікар також повинен розглянути можливість повторного призначення або збільшення дози глюкокортикоїдів на основі клінічної оцінки.

Подальші інфузії можна виконувати не раніше ніж через 16 тижнів після попередньої інфузії.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Неходжкінська лімфома

У лікуванні дітей віком від ≥ 6 місяців до < 18 років з раніше нелікованою поширеною CD20 позитивною ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ препарат Руксієнс потрібно застосовувати в комбінації з системною хіміотерапією за протоколом Lymphome Malin B (LMB) (див. таблиці 1 і 2). Рекомендована доза препарату Руксієнс становить 375 мг/м² ППТ, що вводиться шляхом в/в



інфузії. Коригувати дозу препарату Руксієнс, крім як за ППТ, не потрібно.

Безпечність та ефективність застосування ритуксимабу в дітей віком від ≥ 6 місяців до < 18 років за іншими показаннями, крім раніше нелікованої поширеної CD20-позитивної ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ, не встановлено. Щодо пацієнтів віком до 3 років наявні лише обмежені дані. Додаткову інформацію див. у розділі 5.1.

Не слід застосовувати препарат Руксієнс в лікуванні дітей від народження до < 6 місяців з CD20-позитивною дифузною В-великоклітинною лімфоною (див. розділ 5.1).

Таблиця 1. Спосіб застосування та дози препарату Руксієнс для лікування дітей з неходжкінською лімфоною

Цикл	День лікування	Докладна інформація про застосування
Попередній етап (схема COP)	Препарат Руксієнс не застосовується	-
Курс індукційної терапії 1 (COPDAM1)	День -2 (відповідає дню 6 попереднього етапу) 1-ша інфузія препарату Руксієнс	Під час 1-го курсу індукційної терапії застосовують преднізон як частину курсу хіміотерапії. Преднізон слід вводити до інфузії препарату Руксієнс.
	День 1 2-га інфузія препарату Руксієнс	Препарат Руксієнс вводять через 48 годин після його першої інфузії.
Курс індукційної терапії 2 (COPDAM2)	День -2 3-тя інфузія препарату Руксієнс	Під час 2-го курсу індукційної терапії преднізон на момент введення препарату Руксієнс не застосовують.
	День 1 4-та інфузія препарату Руксієнс	Препарат Руксієнс вводять через 48 годин після його третьої інфузії.
Курс консолідуючої терапії 1 (CYM/CYVE)	День 1 5-та інфузія препарату Руксієнс	Преднізон на момент введення препарату Руксієнс не застосовують.
Курс консолідуючої терапії 2 (CYM/CYVE)	День 1 6-та інфузія препарату Руксієнс	Преднізон на момент введення препарату Руксієнс не застосовують.
Курс підтримуючої терапії 1 (П1)	Дні 25–28 курсу консолідуючої терапії 2 (CYVE) Препарат Руксієнс не застосовується	Починається, коли кількість клітин у периферичній крові відновиться після курсу консолідуючої терапії 2 (CYVE) до значень АКН $> 1,0 \times 10^9/л$ і кількості тромбоцитів $> 100 \times 10^9/л$.
Курс підтримуючої терапії 2 (П2)	День 28 курсу підтримуючої терапії 1 (П1) Препарат Руксієнс не застосовується	-

АКН — абсолютна кількість нейтрофілів; COP — циклофосфамід, вінкристин, преднізон; COPDAM — циклофосфамід, вінкристин, преднізон, доксорубіцин, метотрексат; CYM — цитарабін (Арацитін, Ага-С), метотрексат; CYVE — цитарабін (Арацитін, Ага-С), везезд (VP16)



Таблиця 2. План лікування дітей з неходжкінською лімфомаю: одночасне застосування хіміотерапії з препаратом Руксієнс

План лікування	Стадіювання пацієнтів	Докладна інформація про застосування
Група В	Стадія III з високим рівнем ЛДГ (більше ніж у 2 рази вище норми), стадія IV без ураження ЦНС	Після попереднього етапу застосовують 4 курси: 2 курси індукційної терапії (COPADM) з високими дозами метотрексату 3 г/м ² та 2 курси консолідуючої терапії (CYM)
Група С	Група С1: ГЛБ без ураження ЦНС, стадія IV та ГЛБ з ураженням ЦНС і без ураження СМР	Після попереднього етапу застосовують 6 курсів: 2 курси індукційної терапії (COPADM) з високими дозами метотрексату 8 г/м ² , 2 курси консолідуючої терапії (CYVE) та 2 курси підтримуючої терапії (П1 і П2)
	Група С3: ГЛБ з ураженням СМР, стадія IV з ураженням СМР	
Послідовні курси слід проводити відразу після того, як відновляться показники кількості клітин крові та як дозволить стан пацієнта, за винятком курсів підтримуючої терапії, які проводять з інтервалами у 28 днів.		
ГЛБ — лейкоз Беркитта (гострий лейкоз зрілих В-клітин); СМР — спинномозкова рідина; ЦНС — центральна нервова система; HDMTX — високі дози метотрексату (High-Dose Methotrexate); ЛДГ — лактатдегідрогеназа		

Гранулематоз із поліангіїтом (ГПА) і мікроскопічний поліангіїт (МПА)

Індукція ремісії

Рекомендована доза препарату Руксієнс для індукції ремісії в дітей з тяжкою формою активного ГПА або МПА становить 375 мг/м² ПШТ, що вводиться шляхом в/в інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Безпечність та ефективність застосування ритуксимабу в дітей (віком від ≥ 2 до < 18 років) за іншими показаннями, крім активної форми тяжкого ГПА або МПА, не встановлено.

Не слід застосовувати препарат Руксієнс у лікуванні дітей віком менше 2 років з тяжкою формою активного ГПА або МПА, оскільки існує можливість недостатньої імунної відповіді на дитячі щеплення проти поширених дитячих хвороб, яким запобігає вакцинація (наприклад, кору, епідемічного паротиту, краснухи й поліомієліту) (див. розділ 5.1).

Пацієнти похилого віку

Пацієнтам літнього віку (> 65 років) корекція дози не потрібна.

Спосіб застосування

Готовий розчин препарату Руксієнс вводять внутрішньовенно інфузійно через окремий катетер. Препарат не можна вводити внутрішньовенно струминно або болусно.

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо появи синдрому вивільнення цитокінів (див. розділ 4.4). Пацієнти, у яких розвиваються прояви тяжких реакцій, зокрема виражена задишка, бронхоспазм або гіпоксія, потребують негайного переривання інфузії. Після виникнення таких реакцій пацієнтів із неходжкінською лімфомаю потрібно обстежити на ознаки синдрому лізису пухлини, у тому числі провести відповідні лабораторні аналізи, а також рентгенографію грудної клітки для виявлення інфільтратів у легенях. Інфузію не треба поновлювати, поки повністю не зникнуть усі симптоми та нормалізуються лабораторні показники й дані рентгенографії грудної клітки. Тоді інфузію можна поновити зі швидкістю, що становить не більше ніж половину початкової швидкості. Якщо такі ж тяжкі побічні реакції трапляються і вдруге, треба серйозно обміркувати рішення щодо припинення лікування в конкретному випадку.



Інфузійні реакції легкої або помірної тяжкості (див. розділ 4.8) зазвичай минають після зменшення швидкості інфузії. Швидкість інфузії можна збільшити в разі полегшення симптомів.

Перша інфузія

Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 50 мг/год; через 30 хвилин її можна збільшувати на 50 мг/год кожні 30 хвилин до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Подальші інфузії

Усі показання

Подальші інфузії препарату Руксієнс можна починати зі швидкості 100 мг/год і через кожні 30 хвилин збільшувати її на 100 мг/год до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Діти: неходжкінська лімфома

Перша інфузія

Рекомендована початкова швидкість інфузії становить 0,5 мг/кг/год (максимум 50 мг/год); кожні 30 хвилин її можна збільшувати на 0,5 мг/кг/год до максимальної швидкості 400 мг/год, якщо немає гіперчутливості або інфузійних реакцій.

Подальші інфузії

Подальші інфузії препарату Руксієнс можна починати зі швидкості 1 мг/кг/год (максимум 50 мг/год) і через кожні 30 хвилин збільшувати її на 1 мг/кг/год до досягнення максимальної швидкості 400 мг/год.

Лише ревматоїдний артрит

Альтернативна схема подальшого застосування із більшою швидкістю інфузії

Якщо в пацієнта не виникло серйозних інфузійних реакцій на першу чи подальшу інфузію препарату Руксієнс у дозі 1000 мг у разі введення за стандартною схемою, другу та подальші інфузії препарату можна проводити із більшою швидкістю, вводячи препарат у тій самій концентрації, що й у попередніх інфузіях (4 мг/мл в об'ємі 250 мл). Препарат вводять зі швидкістю 250 мг/год протягом перших 30 хвилин і зі швидкістю 600 мг/год протягом подальших 90 хвилин. Якщо пацієнт переносить більшу швидкість інфузії, надалі препарат можна вводити за цією схемою.

Пацієнтам із клінічно значущими серцево-судинними захворюваннями, включно з аритмією, або тим, у кого виникали серйозні інфузійні реакції на попереднє застосування будь-якого біологічного лікарського засобу або ритуксимабу, не слід збільшувати швидкість інфузії.

4.3 Протипоказання

Протипоказання для застосування при неходжкінській лімфомі та хронічному лімфоцитарному лейкозі

Гіперчутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини, зазначеної в розділі 6.1.

Активні тяжкі інфекції (див. розділ 4.4).

Виражений імунодефіцит.

Протипоказання для застосування при ревматоїдному артриті, гранулематозі з поліангітом, мікроскопічним поліангітом та пухирчатці звичайній



343

Гіперчутливість до діючої речовини або до мишачих білків чи до будь-якої іншої допоміжної речовини, зазначеної в розділі 6.1.

Активні тяжкі інфекції (див. розділ 4.4).

Виражений імунodefіцит.

Тяжка серцева недостатність (IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжкі декомпенсовані захворювання серця (див. розділ 4.4).

4.4 Особливості застосування

Відстежуваність

Задля покращення відстежуваності біологічних медичних препаратів торгової назви та номеру серії препарату, що вводиться, треба чітко реєструвати.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Усім пацієнтам, які отримують препарат Руксієнс із приводу ревматоїдного артриту, ГПА, МПА та пухирчатки звичайної для кожної інфузії необхідно видавати пам'ятку для пацієнтів. Пам'ятки для пацієнтів містять важливу для пацієнтів інформацію щодо безпечності щодо можливого ризику розвитку інфекцій, включно з прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ).

Після застосування препарату Руксієнс реєструвалися поодинокі летальні випадки ПМЛ. Пацієнтів необхідно регулярно оглядати щодо будь-яких нових чи посилення наявних неврологічних симптомів чи ознак, які можуть свідчити про ПМЛ. У разі підозри на ПМЛ треба призупинити лікування до виключення діагнозу ПМЛ. Клінічному лікарю треба обстежити пацієнта, щоби визначити, чи вказують симптоми на неврологічну дисфункцію, і якщо так — то чи можуть ці симптоми вказувати на ПМЛ. Консультацію невролога треба розглядати як показану з клінічної точки зору.

Якщо є якісь сумніви, треба розглянути можливість призначення додаткового обстеження, включно з МРТ (бажано з використанням контрасту), аналізом спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема та повторне неврологічне обстеження.

Від лікаря вимагається особлива увага щодо симптомів, які можуть вказувати на ПМЛ, які пацієнт може сам не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні чи психіатричні симптоми). Пацієнтам також треба порадишити повідомити своїх близьких чи доглядачів про лікування, оскільки ті можуть помітити симптоми, на які пацієнт не звернув увагу.

Якщо в пацієнта розвивається ПМЛ, лікування препаратом Руксієнс необхідно остаточно припинити.

Після відновлення імунної системи в пацієнтів із ПМЛ, які мали ослаблений імунітет, спостерігалася стабілізація або покращення стану. Досі невідомо, чи раннє виявлення ПМЛ та призупинення терапії препаратом Руксієнс може зумовити таку ж стабілізацію або покращення стану.

Неходжкінська лімфома та хронічний лімфоцитарний лейкоз

Інфузійні реакції

Лікування препаратом Руксієнс асоціюється з інфузійними реакціями, які можуть бути пов'язані з вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів. Синдром вивільнення цитокінів може бути клінічно схожим на гострі реакції гіперчутливості.

Нижче описані реакції, які включають синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини й анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості.

Про летальні тяжкі інфузійні реакції повідомлялося під час післяреєстраційного застосування внутрішньовенної форми випуску ритуксимабу. Ці реакції виникали від 30 хвилин до 2 годин після початку першої внутрішньовенної інфузії препарату. Вони проявлялися явищами з боку легень і в деяких випадках включали швидкий лізис пухлини й ознаки синдрому лізису

пухлини додатково до лихоманки, ознобу, тремтіння, гіпотензії, кропив'янки та ангіоневротичного набряку та інших симптомів (див. розділ 4.8).

Для тяжкого синдрому вивільнення цитокінів характерні виражена задишка, яка нерідко супроводжується бронхоспазмом та гіпоксією, на додачу до лихоманки, ознобу, тремтіння, кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Цей синдром може супроводжуватися деякими ознаками синдрому лізису пухлини, такими як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), також можуть розвиватися гостра дихальна недостатність і смерть. Гостра дихальна недостатність може супроводжуватися такими явищами, як інтерстиціальна інфільтрація чи набряк легенів, що виявляються за допомогою рентгенографії грудної клітки. Часто синдром проявляється протягом однієї або двох годин після початку першої інфузії. Пацієнти з дихальною недостатністю в анамнезі або з пухлинною інфільтрацією легенів мають вищий ризик несприятливого клінічного результату, а тому їхнє лікування вимагає підвищеної обережності. Якщо в пацієнта виникає тяжкий синдром вивільнення цитокінів, треба негайно перервати інфузію (див. розділ 4.2) і застосувати інтенсивне симптоматичне лікування. Оскільки після початкового послаблення клінічних симптомів може настати їхнє посилення, такі пацієнти потребують ретельного спостереження, доки не буде куповано або виключено синдром лізису пухлини та легеневої інфільтрації. Подальше лікування пацієнтів після повного зникнення симптомів у рідкісних випадках призводило до повторного розвитку тяжкого синдрому вивільнення цитокінів.

Лікування пацієнтів із значною масою пухлинної тканини або з великою кількістю ($\geq 25 \times 10^9/\text{л}$) злоякісних клітин в крові (наприклад пацієнти з ХЛЛ), які мають підвищений ризик особливо тяжкого синдрому вивільнення цитокінів, треба проводити з винятковою обережністю. Такі пацієнти потребують особливо ретельного нагляду протягом усієї першої інфузії. Якщо під час першого циклу або будь-якого з подальших циклів у таких пацієнтів кількість лімфоцитів залишається $> 25 \times 10^9/\text{л}$, необхідно розглянути можливість зменшити швидкість першої інфузії або розділити введення препарату на два дні.

Пов'язані з інфузією побічні реакції всіх типів спостерігались у 77 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом (включно із синдромом вивільнення цитокінів, що супроводжувався артеріальною гіпотензією та бронхоспазмом у 10 % пацієнтів) (див. розділ 4.8). Ці симптоми зазвичай є оборотними в разі переривання інфузії ритуксимабу та застосування жарознижувальних, антигістамінних препаратів та, в окремих випадках, кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Тяжкі реакції, пов'язані із синдромом вивільнення цитокінів, описано вище.

Повідомлялося про анафілактичну та інші реакції гіперчутливості після внутрішньовенного введення пацієнтам препаратів білкової природи. На відміну від синдрому вивільнення цитокінів, істинні реакції гіперчутливості розвиваються протягом декількох хвилин після початку інфузії. Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад епінефрин (адреналін), антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, мають бути наготові для негайного застосування у випадку алергічної реакції на фоні введення ритуксимабу. Клінічні прояви анафілаксії можуть виглядати подібно до клінічних проявів синдрому вивільнення цитокінів (описаного вище). Про реакції, віднесені до гіперчутливості, повідомлялося менш часто, ніж про реакції, що віднесені до вивільнення цитокінів.

У деяких випадках повідомлялося про додаткові реакції, такі як інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легенів та гостра оборотна тромбоцитопенія.

Оскільки під час інфузії ритуксимабу може виникати артеріальна гіпотензія, треба утриматися від застосування гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препарату Руксієнс.

Розлади з боку серця

У пацієнтів, які отримували ритуксимаб, спостерігалися випадки стенокардії й порушення серцевого ритму, наприклад мерехтіння та тріпотіння передсердь, серцева недостатність та/або інфаркт міокарда. Тому пацієнти з серцевими захворюваннями в анамнезі та/або після кардіотоксичної хіміотерапії потребують ретельного спостереження.

Гематологічна токсичність

Хоча застосування ритуксимабу в режимі монотерапії не спричиняє мієлосупресії, необхідно з обережністю призначати препарат хворим із кількістю нейтрофілів менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількістю тромбоцитів менше $75 \times 10^9/\text{л}$, оскільки досвід клінічного застосування препарату в цій популяції обмежений. Ритуксимаб застосовували для лікування 21 пацієнта, які перенесли

аутологічну пересадку кісткового мозку, та в інших групах ризику пригнічення функції кісткового мозку; у цих випадках не спостерігалось розвитку мієлотоксичних проявів.

Під час терапії препаратом Руксієнс необхідно регулярно проводити повний аналіз крові з підрахунком кількості нейтрофілів та тромбоцитів.

Інфекції

Серйозні інфекції, включно з летальними випадками, можуть розвиватися на фоні терапії ритуксимабом (див. розділ 4.8). Препарат Руксієнс не слід призначати пацієнтам із активними тяжкими інфекціями (наприклад, туберкульозом, сепсисом та опортуністичними інфекціями; див. розділ 4.3).

Лікарям треба бути обережними, розглядаючи питання щодо застосування препарату Руксієнс у пацієнтів із повторними чи хронічними інфекціями в анамнезі або із супутніми захворюваннями, що можуть посилювати схильність пацієнтів до тяжких інфекцій (див. розділ 4.8).

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В в осіб, які отримували ритуксимаб, включно з випадками летального блискавичного гепатиту. Більшість таких пацієнтів також отримували цитотоксичну хіміотерапію. Обмежена інформація з одного дослідження за участю пацієнтів із рецидивним/рефрактерним ХЛЛ свідчить, що лікування ритуксимабом також може погіршувати наслідки первинної інфекції вірусом гепатиту В. У всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Руксієнс треба здійснювати скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ). Він має включати щонайменше дослідження на HBsAg і HBeAb. Також він може бути доповнений визначенням інших відповідних маркерів згідно з місцевими рекомендаціями. Препарат Руксієнс не слід застосовувати пацієнтам з активною формою гепатиту В. Пацієнтам із позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBeAb) перед початком лікування треба проконсультуватися із спеціалістами щодо захворювань печінки. За такими пацієнтами треба спостерігати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Під час післяреєстраційного застосування ритуксимабу з приводу НХЛ і ХЛЛ надходили повідомлення про поодинокі випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (див. розділ 4.8). Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Імунізація

Безпечність імунізації живими вірусними вакцинами після терапії ритуксимабом не вивчалася у пацієнтів із НХЛ та ХЛЛ, тому вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується. Пацієнтам, які отримують препарат Руксієнс, можна отримувати вакцини, що не містять живих вірусів; проте в разі застосування неживих вакцин може знизуватися частота відповіді. У нерандомізованому дослідженні дорослі пацієнти з рецидивом високодиференційованої НХЛ, які отримували ритуксимаб в режимі монотерапії, порівняно зі здоровими добровольцями контрольної групи мали нижчу частоту відповіді на введення анатоксину правця (16 % проти 81 %) та неоантигену гемоціаніну лімфи равлика (Keyhole Limpet Haemocyanin, KLN) (4 % проти 76 % під час оцінювання підвищеного більше ніж у 2 рази титру антитіл). Враховуючи подібність між обома захворюваннями, можна припустити, що в пацієнтів із ХЛЛ будуть отримані подібні результати, хоча відповідних клінічних досліджень не проводилося.

Середні титри антитіл проти панелі антигенів (*Streptococcus pneumoniae*, грип А, епідемічний паротит, краснуха, вітряна віспа), визначені до проведення терапії, зберігалися впродовж 6 місяців після лікування ритуксимабом.

Реакції з боку шкіри

Повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) і синдром Стівенса — Джонсона (деякі з них — летальні) (див. розділ 4.8). У разі виникнення вказаних реакцій із боку шкіри, якщо є підозра на зв'язок із застосуванням ритуксимабу, лікування треба припинити.

Діти

Щодо пацієнтів віком до 3 років наявні лише обмежені дані. Додаткову інформацію див. у розділі 5.1.



Ревматоїдний артрит, гранулематоз із поліангітом (ГПА), мікроскопічний поліангіт (МПА) і пухирчатка звичайна

Популяції пацієнтів із ревматоїдним артритом, які раніше не отримували лікування метотрексатом (MTX)

Застосування ритуксимабу у пацієнтів, які раніше не отримували лікування метотрексатом, не рекомендується, оскільки сприятливе співвідношення користі та ризику для цієї популяції не було встановлене.

Інфузійні реакції

Лікування ритуксимабом асоціюється з інфузійними реакціями, які можуть бути пов'язані з вивільненням цитокінів та/або інших хімічних медіаторів.

Під час післяреєстраційного застосування препарату у пацієнтів із ревматоїдним артритом спостерігалися випадки тяжких інфузійних реакцій із летальним наслідком. У пацієнтів із ревматоїдним артритом більшість інфузійних реакцій, зареєстрованих в клінічних дослідженнях, були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найбільш частими симптомами були алергічні реакції, які проявлялися у вигляді головного болю, свербіжжю, подразнення слизової оболонки горла, гіперемії, висипання, кропив'янки, артеріальної гіпертензії та гіпертермії. Загалом кількість пацієнтів, у яких розвинулися будь-які інфузійні реакції, була більшою після першої інфузії, ніж після другої інфузії будь-якого з курсів лікування. Частота інфузійних реакцій знижувалася під час подальших курсів лікування (див. розділ 4.8). Такі реакції зазвичай були оборотними у разі переривання інфузії ритуксимабу та застосування жарознижувальних, антигістамінних препаратів та, в окремих випадках, кисню, внутрішньовенного введення фізіологічного розчину або бронходилататорів, а також глюкокортикоїдів, якщо необхідно. Треба ретельно спостерігати за станом пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі, а також за станом пацієнтів, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції. Залежно від ступеня тяжкості інфузійних реакцій і обсягу необхідного втручання рекомендується тимчасове переривання або повне припинення лікування препаратом Руксієнс. У більшості випадків, коли симптоми повністю зникають, інфузію можна поновити із зменшенням швидкості на 50 % (наприклад, зі 100 мг/год до 50 мг/год).

Лікарські засоби для лікування реакцій гіперчутливості, наприклад епінефрин (адреналін), антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, повинні бути наготові для негайного застосування у випадку алергічної реакції на фоні введення препарату Руксієнс.

Дані з безпеки застосування ритуксимабу у пацієнтів із помірною серцевою недостатністю (клас III за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) або тяжким неконтрольованим серцево-судинним захворюванням відсутні. У пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, спостерігалися випадки, коли вже наявні ішемічні захворювання серця набували таких клінічних проявів, як стенокардія, а також миготіння і тріпотіння передсердь. Тому до початку лікування препаратом Руксієнс треба зважити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у результаті інфузійних реакцій у пацієнтів із відомими серцевими захворюваннями в анамнезі й у пацієнтів, у яких раніше виникали серцево-легеневі побічні реакції, а також забезпечити ретельний нагляд за такими пацієнтами під час введення препарату. Оскільки під час інфузії ритуксимабу може виникати артеріальна гіпотензія, треба утриматися від прийому гіпотензивних препаратів протягом 12 годин до інфузії препарату Руксієнс.

Інфузійні реакції у пацієнтів із ГПА, МПА та пухирчаткою звичайною були подібні до таких, які спостерігались у пацієнтів із ревматоїдним артритом упродовж клінічних досліджень і під час післяреєстраційного застосування (див. розділ 4.8).

Розлади з боку серця

У пацієнтів, які отримували ритуксимаб, спостерігалися випадки стенокардії й порушення серцевого ритму, наприклад мерехтіння та тріпотіння передсердь, серцева недостатність та/або інфаркт міокарда. Тому за станом пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі треба ретельно спостерігати (див. розділ «Інфузійні реакції» вище).

Інфекції

Враховуючи механізм дії ритуксимабу і те, що В-клітини відіграють важливу роль у підтриманні нормальної імунної відповіді, у пацієнтів наявний підвищений ризик виникнення інфекцій після лікування ритуксимабом (див. розділ 5.1). Серйозні інфекції, включно з летальними випадками, можуть розвиватися на фоні терапії ритуксимабом (див. розділ 4.8). Препарат Руксієнс не слід призначати пацієнтам із активними тяжкими інфекціями (наприклад



туберкульозом, сепсисом та опортуністичними інфекціями, див. розділ 4.3) або пацієнтам із значно ослабленим імунітетом (наприклад із дуже низьким рівнем CD4 або CD8). Лікарям треба бути обережними, розглядаючи питання щодо застосування ритуксимабу у пацієнтів із повторними чи хронічними інфекціями в анамнезі або із супутніми захворюваннями, що можуть посилювати схильність пацієнтів до тяжких інфекцій, наприклад до гіпогаммаглобулінемії (див. розділ 4.8). Рекомендується визначити рівні імуноглобулінів до початку лікування препаратом Руксієнс.

Пацієнтів, у яких спостерігаються симптоми інфекції після терапії препаратом Руксієнс, необхідно негайно обстежити і призначити відповідне лікування. До початку наступного курсу лікування препаратом Руксієнс пацієнтів потрібно повторно обстежити щодо будь-якого потенційного ризику розвитку інфекцій.

Повідомлялося про поодинокі летальні випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) після застосування ритуксимабу для лікування ревматоїдного артриту та аутоімунних захворювань, зокрема системного червоного вовчака та васкуліту.

Вірусний гепатит В

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В, зокрема летальні, у пацієнтів із ревматоїдним артритом, ГПА і МПА, які отримують ритуксимаб.

У всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Руксієнс треба здійснювати скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ). Він має включати щонайменше дослідження на HBsAg і HBcAb. Також він може бути доповнений визначенням інших відповідних маркерів згідно з місцевими рекомендаціями. Ритуксимаб не слід застосовувати пацієнтам з активною формою гепатиту В. Пацієнтам із позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBcAb) перед початком лікування треба проконсультуватися із спеціалістами щодо захворювань печінки. За такими пацієнтами треба спостерігати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.

Пізня нейтропенія

Перед проведенням кожного курсу лікування препаратом Руксієнс треба визначити кількість нейтрофілів у крові, а також регулярно протягом 6 місяців після припинення лікування і в разі виявлення симптомів інфекції (див. розділ 4.8).

Реакції з боку шкіри

Повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) і синдром Стівенса — Джонсона (деякі з них — летальні) (див. розділ 4.8). У разі виникнення вказаних реакцій із боку шкіри, якщо є підозра на зв'язок із застосуванням препарату Руксієнс, лікування треба припинити.

Імунізація

До початку терапії препаратом Руксієнс лікарям треба розглянути статус вакцинації пацієнта та за необхідності виконати всі заходи з імунізації згідно з чинними рекомендаціями з імунізації. Вакцинацію треба завершити не менше ніж за 4 тижні до першого введення препарату Руксієнс.

Безпечність імунізації живими вірусними вакцинами після терапії ритуксимабом не вивчалася. Отже, вакцинація живими вірусними вакцинами на фоні лікування препаратом Руксієнс або на фоні зменшення кількості периферичних В-клітин не рекомендується.

Пацієнтам, які отримують препарат Руксієнс, можна отримувати вакцини, що не містять живих вірусів; проте в разі застосування неживих вакцин може знижуватися частота відповіді. Упродовж рандомізованого дослідження пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримували ритуксимаб і метотрексат, мали подібну частоту відповіді на введення анатоксину правця (39 % проти 42 %), знижену частоту відповіді на пневмококову полісахаридну вакцину (43 % проти 82 % принаймні до 2 серотипів пневмококових антитіл) та неоантигену гемоціаніну лімфи равлика (Keyhole Limpet Haemocyanin, KLH) (47 % проти 93 %) у разі проведення вакцинації через 6 місяців після введення ритуксимабу порівняно з такою у пацієнтів, які отримували тільки метотрексат. Якщо потреба у вакцинації неживими вакцинами виникає під час лікування ритуксимабом, її треба завершити щонайменше за 4 тижні до початку наступного курсу ритуксимабу.

Із загального досвіду повторного лікування ритуксимабом протягом одного року пацієнтів із ревматоїдним артритом відомо, що кількість пацієнтів із позитивним титром антитіл проти



S. pneumoniae, грипу, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та правцевого анатоксину була загалом подібною до кількості пацієнтів на початку лікування.

Однчасне/послідовне застосування інших DMARD пацієнтам із ревматоїдним артритом
Однчасне застосування препарату Руксієнс та протиревматичних препаратів, окрім згаданих в розділах, де описується показання «ревматоїдний артрит» та дозування, не рекомендується.

Дані клінічних досліджень є надто обмеженими, щоби на їх підставі можна було повною мірою оцінити безпечність послідовного застосування інших хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (зокрема інгібіторів фактора некрозу пухлини та інших імунобіологічних засобів) після лікування ритуксимабом (див. розділ 4.5). Доступні дані свідчать, що частота клінічно значущих інфекцій залишається незмінною в разі застосування таких лікарських засобів у пацієнтів, які раніше отримували лікування ритуксимабом, але за такими пацієнтами необхідно вести ретельне спостереження щодо ознак інфекцій, якщо після терапії ритуксимабом застосовано імунобіологічні засоби та/або DMARD.

Злоякісне новоутворення

Імуномодуючі препарати можуть збільшувати ризик розвитку злоякісних новоутворень. Враховуючи обмежений досвід застосування ритуксимабу у пацієнтів із ревматоїдним артритом (див. розділ 4.8), наявні дані не дають підстав говорити про жодне підвищення ризику злоякісних новоутворень. Однак на цей час не можна виключити ризик розвитку солідних пухлин.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію у кожній дозі, тобто практично «не містить натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дані про взаємодії ритуксимабу з іншими лікарськими засобами на цей час обмежені.

У пацієнтів із ХЛЛ однчасне застосування з ритуксимабом не впливало на фармакокінетику флударабіну або циклофосфаміду. Також не спостерігалось очевидного впливу флударабіну і циклофосфаміду на фармакокінетику ритуксимабу.

Однчасне застосування з метотрексатом у пацієнтів із ревматоїдним артритом не впливало на фармакокінетику ритуксимабу.

У пацієнтів із титрами антитіл людини до Ig миші (human anti-mouse antibody — HAMA) чи антитіл людини до лікарського засобу (anti-drug antibody — ADA) можуть виникати алергічні реакції або реакції гіперчутливості на введення інших моноклональних антитіл із метою діагностики або лікування.

Серед пацієнтів із ревматоїдним артритом 283 пацієнти після лікування ритуксимабом отримували терапію із застосуванням біологічних хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів. Частота випадків клінічно значущих інфекцій на фоні лікування ритуксимабом у цих пацієнтів становила 6,01 на 100 пацієнто-років порівняно з 4,97 на 100 пацієнто-років після лікування біологічними хворобо-модифікуючими протиревматичними препаратами.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Контрацепція у чоловіків і жінок

Враховуючи тривалий час затримки ритуксимабу в організмі пацієнтів із деплецією В-клітин, жінкам дітородного віку треба застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та впродовж 12 місяців після закінчення терапії препаратом Руксієнс.

Вагітність

Відомо, що імуноглобуліни IgG проходять через плацентарний бар'єр.

Рівні В-клітин у новонароджених немовлят після лікування матерів ритуксимабом у клінічних дослідженнях не вивчалися. Достатні та належним чином контрольовані дані з досліджень за участю вагітних жінок відсутні, хоча надходили повідомлення про транзиторну деплецію В-клітин та лімфоцитопенію в деяких немовлят, народжених матерями, які отримували ритуксимаб під час вагітності. Подібні ефекти спостерігалися в дослідженнях на тваринах



(див. розділ 5.3). Із цих міркувань препарат Руксієнс не слід призначати вагітним жінкам, якщо тільки можлива користь не перевищує потенційний ризик.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виділяється ритуксимаб із грудним молоком людини. Проте, оскільки материнський IgG екскретується в молоко людини, а ритуксимаб визначався у молоці лактуючих самиць мавпи, жінкам не слід годувати груддю під час лікування препаратом Руксієнс та протягом 12 місяців після закінчення лікування препаратом Руксієнс.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах не було виявлено негативного впливу ритуксимабу на репродуктивні органи.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Досліджень впливу ритуксимабу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилось, хоча його фармакологічна дія та зареєстровані на цей час побічні реакції свідчать про відсутність або незначний вплив ритуксимабу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Досвід застосування з приводу неходжкінської лімфоми та хронічного лімфоцитарного лейкозу в дорослих

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки застосування ритуксимабу з приводу неходжкінської лімфоми та хронічного лімфоцитарного лейкозу визначено за даними пацієнтів, які брали участь в клінічних дослідженнях, та за даними післяреєстраційного спостереження. Ці пацієнти отримували лікування ритуксимабом або в режимі монотерапії (з метою індукційного лікування чи підтримуючого лікування після індукційного лікування), або в комбінації з хіміотерапією.

Найбільш часті побічні реакції у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, були пов'язані з інфузійною реакцією та розвивалися у більшості пацієнтів під час першої інфузії. Частота появи побічних реакцій, пов'язаних із інфузією, істотно зменшується під час подальших інфузій і становить менше 1 % після введення вісьмох доз ритуксимабу.

Випадки інфекцій (переважно бактеріальних і вірусних) спостерігались приблизно у 30–55 % пацієнтів протягом клінічних досліджень пацієнтів із НХЛ та у 30–50 % пацієнтів із ХЛЛ.

Серйозними побічними реакціями, що найчастіше спостерігались, були:

- реакції, пов'язані з інфузією (зокрема синдром вивільнення цитокінів, синдром лізису пухлини), див. розділ 4.4;
- інфекції, див. розділ 4.4;
- явища з боку серцево-судинної системи, див. розділ 4.4.

Інші серйозні побічні реакції, про які повідомлялось, включають реактивацію гепатиту В та прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (див. розділ 4.4).

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

Частоту побічних реакцій, про які повідомлялося під час застосування ритуксимабу окремо або в комбінації з хіміотерапією, показано в таблиці 3. Частота визначається так: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісно (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), у поодиноких випадках ($< 1/10\ 000$), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними). У кожній групі частоти небажані ефекти представлені в порядку зниження ступеня їх серйозності.

Побічні реакції, виявлені тільки під час післяреєстраційного спостереження, частота яких не може бути оцінена, віднесені до категорії «Частота невідома».



Таблиця 3. Побічні реакції, про які повідомлялося під час клінічних досліджень або післяреєстраційного спостереження пацієнтів із НХЛ та ХЛЛ, які отримували лікування ритуксимабом у режимі монотерапії/підтримуючої терапії або в комбінації з хіміотерапією

Системно-органний клас згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідкісно	У поодиноких випадках	Частота невідома	
Інфекційні та паразитарні захворювання	Бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, + бронхіт	Сепсис, +пневмонія, +фебрильна інфекція, +оперізуючий герпес, +інфекція дихальних шляхів, грибкові інфекції, інфекції невідомої етіології, +гострий бронхіт, +синусит, гепатит В ¹			Серйозна вірусна інфекція ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія, лейкопенія, +фебрильна нейтропенія, +тромбоцитопенія	Анемія, +панцитопенія, +гранулоцитопенія	Порушення коагуляції, апластична анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія		Транзиторне підвищення рівнів ІgМ в сироватці крові ³	Пізня нейтропенія ³	
Розлади з боку імунної системи	Пов'язані з інфузією реакції ⁴ , ангіоневротичний набряк	Гіперчутливість		Анафілаксія	Синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів ⁴ , сироваткова хвороба	Пов'язана з інфузією гостра оборотна тромбоцитопенія ⁴	
Метаболічні та аліментарні розлади		Гіперглікемія, зниження ваги, периферичний набряк, набряк обличчя, підвищення ЛДГ, гіпокальціємія					
Психічні розлади			Депресія, нервозність				
Розлади з боку нервової системи		Парестезія, гіпоестезія, збудження, безсоння, розширення судин, запаморочення, тривожність	Дисгевзія		Периферична нейропатія, параліч лицьового нерву ⁵	Нейропатія черепно-мозкових нервів, втрата інших відчуттів ⁵	
Захворювання очей		Розлади сльозотворення, кон'юнктивіт			Тяжка втрата зору ⁵		
Розлади вуха та внутрішнього вуха		Шум у вухах, біль у вухах				Втрата слуху ⁵	
Розлади з боку серця		+Інфаркт міокарда ^{4і6} , аритмія, +фібриляція передсердь, тахікардія, +розлад із боку серця	+Лівощлуночкова недостатність, +надшлуночкова тахікардія, +плупочкова тахікардія, +стенокардія, +ішемія міокарда, брадикардія	Тяжкі розлади з боку серця ^{4і6}	Серцева недостатність ^{4і6}		
Судинні розлади		Гіпертонія, ортостатична гіпотензія, гіпотонія			Васкуліт (переважно шкірний), лейкоцитокла		



Системно-органний клас згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідкісно	У поодиноких випадках	Частота невідома
					стичний васкуліт	
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння		Бронхоспазм ⁴ , респіраторні захворювання, біль у грудях, задишка, посилений кашель, риніт	Астма, облітеруючий бронхіоліт, розлади з боку легень, гіпоксія	Інтерстиціальна хвороба легень ⁷	Дихальна недостатність ⁴	Легеневі інфільтрати
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Бльовота, діарея, біль у животі, дисфагія, стоматит, запор, диспепсія, анорексія, подразнення горла	Здуття живота		Перфорація шлунка або кишечника ⁷	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж, висип, +алопеція	Кропив'янка, пітливість, нічна пітливість, +розлад із боку шкіри			Тяжкі бульозні шкірні реакції, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) ⁷	
Розлади з боку опорно-рухового апарату й ураження сполучної тканини		Гіпертонія, міалгія, артралгія, біль у спині, біль у шиї, біль				
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи					Ниркова недостатність ⁴	
Загальні розлади та реакції в місці введення	Лихоманка, озноб, астенія, головний біль	Біль у пухлині, припливи, загальне нездування, гриппоподібний синдром, +слабкість, +тремтіння, +поліорганна недостатність ⁴	Біль у місці ін'єкції			
Лабораторні дослідження	Зниження рівнів IgG					

Для кожної реакції частоту розраховували з урахуванням реакцій усіх ступенів тяжкості (від легкого до важкого), за винятком реакцій, позначених «+», частоту яких розраховували з урахуванням тільки тяжких реакцій (≥ 3 ступеню згідно із загальними токсикологічними критеріями Національного інституту онкології [NCI]). Показано тільки найвищу частоту, що спостерігалася в дослідженнях.

- ¹ У тому числі реактивація та первинні інфекції; частота в разі застосування режиму R-FC з приводу рецидивного/рефрактерного ХЛЛІ.
- ² Також див. розділ «Інфекції» нижче.
- ³ Також див. розділ «Побічні реакції з боку крові» нижче.
- ⁴ Також див. розділ «Інфузійні реакції» нижче. Повідомлялося про рідкісні летальні випадки.
- ⁵ Симптоми черепно-мозкової нейропатії. Спостерігалось у різний час протягом декількох місяців після завершення терапії ритуксимабом.
- ⁶ Спостерігалось переважно у пацієнтів із серцевими захворюваннями та/або кардіотоксичною хімотерапією в анамнезі, а також переважно асоціювалося з пов'язаними з інфузією реакціями.
- ⁷ Включно з летальними випадками.

Наведені нижче терміни були зареєстровані як побічні реакції під час клінічних досліджень; проте їхня частота в групі лікування ритуксимабом була такою ж або нижчою порівняно з контрольними групами: гематоксичність, інфекція з нейтропенією, інфекція сечовивідних шляхів, сенсорні порушення, гіпертермія.

Під час клінічних досліджень у більше ніж 50 % пацієнтів були зареєстровані симптоми, що вказують на пов'язані з інфузією реакції; вони спостерігалися переважно під час першої інфузії, зазвичай впродовж перших двох годин. Ці симптоми в більшості випадків поєднувалися з лихоманку, озноб та тремтіння. Інші симптоми включали гіперемію, ангіоневротичний набряк, для



бронхоспазм, блювання, нудоту, кропив'янку/висип, слабість, головний біль, подразнення горла, риніт, свербіж, біль, тахікардію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, задишку, диспепсію, астенію та ознаки синдрому лізису пухлини. Тяжкі інфузійні реакції (такі як бронхоспазм, артеріальна гіпотензія) розвивалися приблизно у 12 % випадків.

У деяких випадках повідомлялося про додаткові реакції, такі як інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, набряк легенів та гостра оборотна тромбоцитопенія. Загострення наявних серцевих захворювань, наприклад стенокардії чи застійної серцевої недостатності, або тяжкі явища з боку серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь), набряк легень, поліорганна недостатність, синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів, ниркова недостатність та дихальна недостатність спостерігались із нижчим ступенем частоти або з невідомою частотою. Частота появи пов'язаних із інфузією симптомів істотно зменшувалася під час подальших інфузій і становила < 1 % пацієнтів до восьмого циклу лікування, до складу якого входив ритуксимаб.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

Ритуксимаб викликає деплецію В-клітин приблизно у 70–80 % пацієнтів, але тільки у меншості пацієнтів застосування ритуксимабу супроводжувалося зниженням рівня імуноглобулінів у сироватці крові.

Випадки локалізованої кандидозної інфекції, а також випадки оперізуючого герпесу спостерігалися із вищою частотою в групах пацієнтів, які під час рандомізованих досліджень отримували лікування, до складу якого входив ритуксимаб. Тяжкі інфекції розвинулися приблизно у 4 % пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом у режимі монотерапії. Більш висока частота розвитку інфекцій загалом, зокрема інфекцій ступенів 3 чи 4, порівняно із групою спостереження, спостерігалася на фоні підтримуючого лікування ритуксимабом протягом 2 років. Не було помічено кумулятивної токсичності щодо інфекцій, зареєстрованих протягом 2-річного періоду лікування. Крім того, під час лікування ритуксимабом повідомлялося про інші серйозні вірусні інфекції — першу появу, реактивацію чи загострення, у деяких летальних випадках. Більшість пацієнтів отримували ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією або в рамках програми трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Прикладами таких серйозних вірусних інфекцій є інфекції, спричинені вірусами герпесу (цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та вірус простого герпесу), вірус Джона Канінгема (JC) (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)) та вірус гепатиту С. Також під час клінічних досліджень реєструвалися летальні випадки ПМЛ, що траплялися після прогресування захворювання та повторного лікування. Надходили повідомлення про випадки реактивації гепатиту В, які здебільшого мали місце в пацієнтів, які отримували ритуксимаб у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією. У пацієнтів із рецидивним/рефрактерним ХЛЛ частота захворювання на гепатит В 3/4 ступенів (реактивація та первинні інфекції) становила 2 % в разі застосуванні режиму R-FC у порівнянні з 0 % в разі застосування режиму FC. Прогресування саркоми Капоші спостерігалось у пацієнтів із наявною саркомою Капоші, які отримували ритуксимаб. Ці випадки мали місце в разі застосування препарату за незареєстрованими показаннями, а більшість пацієнтів були ВІЛ-позитивними.

Побічні реакції з боку крові

У клінічних дослідженнях монотерапії ритуксимабом, що вводився протягом 4 тижнів, відхилення в аналізі крові спостерігались у меншій кількості пацієнтів і зазвичай мали легкий ступінь та оборотний характер. Тяжка нейтропенія (ступеня 3/4) відзначалась у 4,2 % пацієнтів, анемія — у 1,1 %, а тромбоцитопенія — у 1,7 % пацієнтів. Під час підтримуючого лікування ритуксимабом протягом 2 років про лейкопенію (5 % проти 2 %, ступінь 3/4) та нейтропенію (10 % проти 4 %, ступінь 3/4) повідомлялося частіше, ніж у групі спостереження. Частота тромбоцитопенії була низькою (< 1 %, ступінь 3/4) у всіх групах лікування. У дослідженнях ритуксимабу в комбінації з хіміотерапією лейкопенія ступеня 3/4 (R-CHOP 88 % проти CHOP 79 %, R-FC 23 % проти FC 12 %), нейтропенія (R-CVP 24 % проти CVP 14 %; R-CHOP 97 % проти CHOP 88 %; R-FC 30 % проти FC 19 % у пацієнтів із нелікованим ХЛЛ), панцитопенія (R-FC 3 % проти FC 1 % у пацієнтів із нелікованим ХЛЛ) зазвичай спостерігались із вищою частотою порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії. Проте вища частота нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом із хіміотерапією, не була пов'язана з вищою частотою розвитку інфекцій та інвазій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. Дослідження нелікованого та рецидивного/рефрактерного ХЛЛ встановили, що до 25 % пацієнтів, які отримували лікування в режимі R-FC мали нейтропенію, що була тривалою (визначається як кількість нейтрофілів менше $1 \times 10^9/\text{л}$ між днем 24 та 42 після останньої дози) або мала пізній початок (визначається як кількість нейтрофілів менше



пізніше дня 42 після останньої дози у пацієнтів, які не мали попередньої тривалої нейтропенії або які одужали до дня 42) після лікування ритуксимабом із флударабіном і циклофосфамідом. Повідомлення щодо відмінностей щодо випадків анемії були відсутні. Повідомлялося про окремі випадки пізньої нейтропенії, що розвивалася більше ніж через чотири тижні після останньої інфузії ритуксимабу. У дослідженні ХЛЛ першої лінії пацієнти на стадії С за шкалою Біне в групі R-FC мали більше побічних реакцій, ніж пацієнти в групі FC (R-FC 83 % проти FC 71 %). У дослідженні рецидивного/рефрактерного ХЛЛ тромбозитопенія ступеня 3/4 реєструвалась у 11 % пацієнтів із групи R-FC порівняно з 9 % пацієнтів із групи FC.

У дослідженнях ритуксимабу за участю пацієнтів із макроглобулінемією Вальденстрема спостерігалось транзиторне підвищення рівнів IgM в сироватці крові після початку лікування, що може бути пов'язано з підвищенням в'язкості крові та супутніми симптомами. Транзиторне підвищення рівня IgM зазвичай поверталось принаймні до початкового рівня протягом 4 місяців.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Реакції з боку серцево-судинної системи під час клінічних досліджень монотерапії ритуксимабом спостерігались у 18,8 % пацієнтів, найчастіше — артеріальна гіпотензія та артеріальна гіпертензія. Випадки аритмії ступенів 3 або 4 (зокрема шлуночкова та надшлуночкова тахікардія) та стенокардії мали місце під час інфузій. Під час підтримуючого лікування частота розладів із боку серця ступеня 3/4 була порівнянною у пацієнтів, яких лікували ритуксимабом, та в групі спостереження. Про явища з боку серця повідомлялося як про серйозні побічні реакції (зокрема фібриляцію передсердь, інфаркт міокарда, лівошлуночкову недостатність, ішемію міокарда) щодо 3 % пацієнтів, які отримували ритуксимаб, порівняно з частотою < 1 % в групі спостереження. У дослідженнях із вивченням застосування ритуксимабу в комбінації з хіміотерапією частота серцевої аритмії ступенів 3 та 4, переважно надшлуночкової аритмії, наприклад тахікардії та мерехтіння/тріпотіння передсердь, була вищою в групі лікування за схемою R-СНОР (14 пацієнтів, 6,9 %) порівняно з групою лікування за схемою СНОР (3 пацієнти, 1,5 %). Усі ці аритмії розвивались або під час інфузії ритуксимабу, або асоціювались із провокуючими станами, такими як лихоманка, інфекція, гострий інфаркт міокарда чи наявні захворювання дихальної та серцево-судинної систем. Відмінностей між групами лікування за схемами R-СНОР та СНОР щодо частоти явищ із боку серця ступенів 3 і 4, у тому числі серцевої недостатності, захворювань міокарда та проявів ішемічної хвороби серця, не спостерігалось. Загальна частота розладів із боку серця ступенів 3 або 4 була низькою як у дослідженні ХЛЛ першої лінії (4 % R-FC, 3 % FC), так і в дослідженні рецидивного/рефрактерного ХЛЛ (4 % R-FC, 4 % FC).

Розлади з боку системи дихання

Повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, подеколи летальні.

Неврологічні розлади

Під час лікування у чотирьох пацієнтів (2 %), які отримували індукційне лікування не більше 8 циклів за схемою R-СНОР і мали чинники ризику для серцево-судинної системи, на фоні першого циклу лікування розвинулися гострі розлади мозкового кровообігу тромбоемболічного генезу. Відмінностей у групах лікування щодо частоти інших тромбоемболічних явищ не було. Для порівняння, три пацієнти (1,5 %) в групі лікування за схемою СНОР мали цереброваскулярні явища, що розвинулися під час періоду подальшого спостереження. Загальна частота розладів із боку нервової системи ступенів 3 або 4 була низькою як у дослідженні ХЛЛ першої лінії (4 % R-FC, 4 % FC), так і в дослідженні рецидивного/рефрактерного ХЛЛ (3 % R-FC, 3 % FC).

Повідомлялося про випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувались або не супроводжувались артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялося, були наявні визначені чинники ризику розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії, зокрема супутнє захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

У деяких випадках у пацієнтів, які отримували ритуксимаб для лікування неходжкінської лімфоми, спостерігалася перфорація шлунково-кишкового тракту, іноді летальна. У більшості таких випадків ритуксимаб застосовували разом із хіміотерапією.



Рівні IgG

У клінічних дослідженнях, що оцінювали підтримуюче лікування ритуксимабом у разі рецидивної/рефрактерної фолікулярної лімфоми, медіана рівнів IgG знаходилася нижче нижньої межі нормального значення (НМН) (< 7 г/л) після індукційного лікування як в групі спостереження, так і в групі лікування ритуксимабом. У групі спостереження медіана рівня IgG надалі зростала, досягаючи значення вище НМН, але залишалася незмінною в групі лікування ритуксимабом. Частка пацієнтів із рівнями IgG нижче НМН становила близько 60 % в групі ритуксимабу впродовж 2 років періоду лікування, тоді як у групі спостереження відзначено її зменшення (36 % після 2 років).

Невелика кількість випадків гіпогаммаглобулінемії (спонтанних і описаних в літературних джерелах) спостерігалось у дітей, які отримували лікування ритуксимабом, що в деяких випадках були тяжкими і потребували тривалої замісної терапії імуноглобуліном. Наслідки тривалої деплеції В-клітин у дітей невідомі.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Повідомлялося про поодинокі випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стівенса — Джонсона, деякі з них були летальними.

Субпопуляції пацієнтів: монотерапія ритуксимабом

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Частота ПР усіх ступенів тяжкості та ПР ступеня 3/4 у пацієнтів похилого віку була близькою до частоти у молодших пацієнтів (< 65 років).

Масивна лімфаденопатія

У пацієнтів із масивним ураженням лімфатичних вузлів частота ПР ступеня 3/4 була вищою, ніж у тих, хто не мав масивної лімфаденопатії (25,6 % проти 15,4 %). Частота ПР усіх ступенів була подібною в обох групах пацієнтів.

Повторне лікування

Частка пацієнтів, які повідомили про ПР під час повторного лікування з додатковими курсами ритуксимабу, була близькою до частки пацієнтів, які повідомили про ПР під час первинного лікування (ПР усіх ступенів та ступеня 3/4).

Субпопуляції пацієнтів: комбінована терапія ритуксимабом

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Частота побічних реакцій ступеня 3/4 з боку крові та лімфатичної системи за наявності нелікованого або рецидивного/рефрактерного ХЛЛ була вищою у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами (< 65 років).

Досвід застосування в лікуванні дітей з ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ

Резюме профілю безпеки

Було проведено багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження хіміотерапії за протоколом Lymphome Malin B (LMB) із застосуванням ритуксимабу або без нього за участі дітей (віком від ≥ 6 місяців до < 18 років) з раніше нелікованою поширеною CD20-позитивною ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ.

Загалом ритуксимаб отримали 309 дітей, яких було включено до популяції аналізу безпеки. Дітям, рандомізованим до групи хіміотерапії LMB з ритуксимабом або включеним до тієї частини дослідження, яка проводилась із однією групою, вводили ритуксимаб у дозі 375 мг/м² ППТ, і вони отримали загалом шість в/в інфузій ритуксимабу (по дві під час кожного з двох курсів індукційної терапії та по одній під час кожного з двох курсів консолідувальної терапії за схемою LMB).

Профіль безпеки ритуксимабу в дітей (віком від ≥ 6 місяців до < 18 років) з раніше нелікованою поширеною CD20-позитивною ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ загалом був подібний за типом, характером і ступенем тяжкості побічних реакцій до відомого профілю безпеки в дорослих пацієнтах із НХЛ та ХЛЛ. Хоча додавання ритуксимабу до хіміотерапії призвело до підвищення ризику



виникнення деяких побічних реакцій, зокрема інфекцій (включно із сепсисом), порівняно з тільки хіміотерапією.

Досвід застосування для лікування ревматоїдного артриту

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки застосування ритуксимабу з приводу ревматоїдного артриту визначено на підставі даних щодо пацієнтів, які брали участь в клінічних дослідженнях, та на даних післяреєстраційного спостереження.

Профіль безпеки ритуксимабу у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) середнього і тяжкого ступеня підсумовано в наведеному нижче розділі. У клінічних дослідженнях понад 3100 пацієнтів отримали принаймні один курс лікування, і за ними велося спостереження впродовж періоду тривалістю від 6 місяців до понад 5 років; приблизно 2400 пацієнтів отримали два або більше курси лікування, з них понад 1000 пацієнтів отримали 5 і більше курсів. Інформація щодо безпечності, зібрана під час післяреєстраційного спостереження, відображає очікуваний профіль побічних реакцій, що спостерігався у клінічних дослідженнях ритуксимабу (див, розділ 4.4).

Додатково до метотрексату (10–25 мг/тиждень) пацієнти отримували 2 курси по 1000 мг ритуксимабу, розділені двотижневим інтервалом. Інфузії ритуксимабу проводили після внутрішньовенної інфузії 100 мг метилпреднізолону; пацієнти також приймали преднізон внутрішньо протягом 15 днів.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції наведені в таблиці 4. Частота визначається так: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісно (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) і в поодиноких випадках ($< 1/10\ 000$). У кожній групі частоти небажані ефекти представлені в порядку зниження ступеня їх серйозності.

Найбільш частими побічними реакціями, що виникали через застосування ритуксимабу, були інфузійні реакції. Загальна частота інфузійних реакцій у клінічних дослідженнях становила 23 % під час першої інфузії і зменшувалася під час подальших інфузій. Серйозні інфузійні реакції були нечастими (0,5 % пацієнтів) і спостерігалися переважно під час початкового курсу лікування. Окрім побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослідженнях ритуксимабу для лікування ревматоїдного артриту, під час післяреєстраційного спостереження повідомлялося про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (див. розділ 4.4) та реакцію по типу сироваткової хвороби.

Таблиця 4. Резюме побічних реакцій, зареєстрованих упродовж клінічних досліджень або в період післяреєстраційного спостереження у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували ритуксимаб

Системно-органний клас згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідкісно	У поодиноких випадках
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів	Бронхіт, синусит, гастроентерит, епідермофітія стоп			ПМЛ, реактивація гепатиту В
Розлади з боку крові та лімфатичної системи		Нейтропенія ¹		Пізня нейтропенія ²	Реакція по типу сироваткової хвороби
Розлади з боку імунної системи	³ Інфузійні реакції (артеріальна гіпертензія, нудота, висипання, гіпертермія,		³ Інфузійні реакції (генералізований набряк, бронхоспазм, хрипи, набряк гортані, ангіоневротичний набряк, генералі-		



Системно-органний клас згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідкісно	У поодиноких випадках
Загальні розлади та реакції в місці введення	свербіж, кропив'янка, подразнення горла, припливи, артеріальна гіпотензія, риніт, тремтіння, тахікардія, втомлюваність, біль у ротоглотці, периферичний набряк, еритема)		зований свербіж, анафілаксія, анафілактоїдна реакція)		
Метаболічні та аліментарні розлади		Гіперхолестеринемія			
Психічні розлади		Депресія, тривога			
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	Парестезія, мігрень, запаморочення, ішіас			
Розлади з боку серця				Стенокардія, фібриляція передсердь, серцева недостатність, інфаркт міокарда	Тріпотіння передсердь
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		Диспепсія, діарея, гастроєзофагеальний рефлюкс, утворення виразок у ротовій порожнині, біль у верхніх відділах живота			
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Алопеція			Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стивенса — Джонсона ⁵
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Артралгія/м'язово-скелетний біль, остеоартрит, бурсит			
Лабораторні дослідження	Зниження рівнів IgM ⁴	Зниження рівнів IgG ⁴			

¹ Частота категорії розрахована на основі лабораторних даних, зібраних у рамках рутинного лабораторного моніторингу в клінічних дослідженнях.
² Частота категорії взята з післяреєстраційних даних.
³ Реакції, що спостерігалися під час або протягом 24 годин після інфузії. Також див. розділ «Інфузійні реакції» нижче. Інфузійні реакції можуть виникати в результаті гіперчутливості та/або через механізм дії препарату.
⁴ Включно зі спостереженнями, зібраними під час рутинного лабораторного моніторингу.
⁵ Включно з летальними випадками.

Множинні курси лікування

Множинні курси лікування асоціюються з профілем побічних реакцій, близьким до того, що спостерігався після першого курсу лікування. Частота усіх побічних реакцій після першого курсу лікування ритуксимабом була найвищою протягом перших 6 місяців і потім зменшувалася. Найчастіше спостерігалися інфузійні реакції (найчастіше під час першого курсу лікування), загострення ревматоїдного артриту та інфекції; усі явища частіше виникали протягом перших 6 місяців лікування.



Опис окремих побічних реакцій

Інфузійні реакції

Найбільш частими побічними реакціями після введення ритуксимабу під час клінічних досліджень були інфузійні реакції (див. таблицю 4). Із 3189 пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, у 1135 (36 %) розвинулася принаймні одна інфузійна реакція; у 733 із 3189 (23 %) пацієнтів інфузійна реакція розвинулася після першої інфузії першого курсу лікування ритуксимабом. Частота інфузійних реакцій зменшувалася під час подальших інфузій. У клінічних дослідженнях серйозні інфузійні реакції виникали менше ніж у 1 % (17 із 3189) пацієнтів. Не відзначалося інфузійних реакцій ступеня 4 згідно з загальними токсикологічними критеріями (СТС) та летальних випадків у результаті інфузійних реакцій під час клінічних досліджень. Частка випадків ступеня 3 за критеріями СТС та інфузійних реакцій, що призвели до припинення лікування, знижувалася з курсами, і такі випадки ставали рідкісними, починаючи з 3-го курсу. Премедикація за допомогою внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів значно зменшувала частоту і тяжкість інфузійних реакцій (див. розділи 4.2 і 4.4). Під час післяреєстраційного застосування препарату реєструвалися випадки летальних тяжких інфузійних реакцій.

У дослідженні безпечності швидшого введення ритуксимабу пацієнтам з активною формою ревматоїдного артриту середнього або важкого ступеня, у яких не виникало серйозних інфузійних реакцій протягом першої інфузії досліджуваного препарату або впродовж 24 годин після неї, дозволялося вводити препарат у вигляді 2-годинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнти із наявністю в анамнезі серйозних інфузійних реакцій на біологічні препарати для лікування РА виключалися із дослідження. Частота, тип та тяжкість інфузійних реакцій узгоджувалися із отриманими раніше даними. Серйозних інфузійних реакцій не спостерігалось.

Інфекції

Загальна частота інфекцій становила приблизно 94 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом. Інфекції були переважно легкого та помірного ступеня і включали переважно інфекції верхніх дихальних шляхів та інфекції сечовивідних шляхів. Частота інфекцій, що були серйозними або вимагали внутрішньовенного введення антибіотиків, становила приблизно 4 на 100 пацієнто-років. Суттєвого зростання частоти серйозних інфекцій після багаторазових курсів лікування ритуксимабом не спостерігалось. Про інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі пневмонію) повідомлялося під час клінічних досліджень із подібною частотою у групах лікування ритуксимабом та контрольних групах.

Зареєстровано випадки летальної прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії після застосування ритуксимабу для лікування аутоімунних захворювань. Це включає ревматоїдний артрит і аутоімунні захворювання, що не є зареєстрованими показаннями для застосування препарату, зокрема системний червоний вовчак та васкуліт.

Зареєстровані випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів із неходжкінською лімфомою, які отримували ритуксимаб у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією (див. розділ «Неходжкінська лімфома»). Також повідомлялося про поодинокі випадки реактивації інфекції, спричиненої вірусним гепатитом В, у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували ритуксимаб (див. розділ 4.4).

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Про серйозні явища з боку серцево-судинної системи повідомлялося з частотою 1,3 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, порівняно із 1,3 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували плацебо. Збільшення кількості пацієнтів, у яких розвинулися явища з боку серцево-судинної системи (усі або серйозні), впродовж багаторазових курсів лікування не спостерігалось.

Неврологічні явища

Повідомлялося про випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувались або не супроводжувались артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялося, були наявні визначені чинники ризику розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії, зокрема супутнє захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.



Нейтропенія

У разі застосування ритуксимабу спостерігалися випадки нейтропенії, більшість з яких була транзиторними і мала легкий або помірний ступінь тяжкості. Нейтропенія може розвиватися через декілька місяців після застосування ритуксимабу (див. розділ 4.4).

У плацебо-контрольованих періодах клінічних досліджень у 0,94 % (13/1382) пацієнтів, які отримували лікування ритуксимабом, і у 0,27 % (2/731) пацієнтів групи плацебо розвинулася тяжка нейтропенія.

Під час післяреєстраційного застосування повідомлялося про рідкісні нейтропенічні явища, включно з тяжкою пізньою нейтропенією й персистуючою нейтропенією; деякі з цих явищ були асоційовані з летальними інфекціями.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Повідомлялося про поодинокі випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайелла) і синдрому Стівенса — Джонсона, деякі з них були летальними.

Відхилення лабораторних показників

У пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували лікування ритуксимабом спостерігалася гіпогаммаглобулінемія (рівень IgG або IgM нижче нижньої межі норми). Не спостерігалася підвищення загальної частоти інфекцій або серйозних інфекцій після зниження рівня IgG або IgM (див. розділ 4.4).

Невелика кількість випадків гіпогаммаглобулінемії (спонтанних і описаних в літературних джерелах) спостерігалось у дітей, які отримували лікування ритуксимабом, що в деяких випадках були тяжкими і потребували тривалої замісної терапії імуноглобуліном. Наслідки тривалої деплеції В-клітин у дітей невідомі.

Досвід застосування з приводу гранулематозу з поліангіїтом (ГПА) і мікроскопічного поліангіїту (МПА)

Індукція ремісії в дорослих (дослідження 1 ГПА/МПА)

У дослідженні 1 ГПА/МПА 99 дорослих пацієнтів отримували лікування ритуксимабом (375 мг/м² один раз на тиждень протягом 4 тижнів) і глюкокортикоїдами з метою індукції ремісії ГПА та МПА (див. розділ 5.1).

У таблиці 5 вказані побічні реакції, які спостерігалися у ≥ 5 % пацієнтів у групі ритуксимабу та з більшою частотою ніж у групі порівняння.



Таблиця 5. Побічні реакції, які спостерігалися протягом 6 місяців у $\geq 5\%$ дорослих пацієнтів, які отримували ритуксимаб у дослідженні 1 ГПА/МПА, і з більшою частотою ніж у групі порівняння.

Системно-органный клас згідно з MedDRA Побічні реакції	Ритуксимаб (n = 99)
Інфекційні та паразитарні захворювання	
Інфекція сечовивідних шляхів	7 %
Бронхіт	5 %
Оперізуючий герпес	5 %
Назофарингіт	5 %
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	
Тромбоцитопенія	7 %
Розлади з боку імунної системи	
Синдром вивільнення цитокінів	5 %
Метаболічні та аліментарні розлади	
Гіперкаліємія	5 %
Психічні розлади	
Безсоння	14 %
Розлади з боку нервової системи	
Запаморочення	10 %
Тремор	10 %
Судинні розлади	
Артеріальна гіпертензія	12 %
Приливи	5 %
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	
Кашель	12 %
Задишка	11 %
Носова кровотеча	11 %
Закладеність носа	6 %
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	
Діарея	18 %
Диспепсія	6 %
Закреп	5 %
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Акне	7 %
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
М'язові спазми	18 %
Артралгія	15 %
Біль у спині	10 %
Слабкість у м'язах	5 %
М'язово-скелетний біль	5 %
Біль у кінцівках	5 %
Загальні розлади та реакції в місці введення	
Периферичний набряк	16 %
Лабораторні дослідження	
Зниження рівня гемоглобіну	6 %

Підтримуюча терапія в дорослих (дослідження 2 ГПА/МПА)

У дослідженні 2 ГПА/МПА загалом 57 дорослих пацієнтів із тяжкою формою активного ГПА та МПА отримували лікування ритуксимабом для підтримки ремісії (див. розділ 5.1).



Таблиця 6. Побічні реакції, які спостерігалися у $\geq 5\%$ дорослих пацієнтів, які отримували ритуксимаб у дослідженні 2 ГПА/МПА, і з більшою частотою ніж у групі порівняння

Системно-органний клас згідно з MedDRA Побічні реакції	Ритуксимаб (n = 57)
Інфекційні та паразитарні захворювання	
Бронхіт	14 %
Риніт	5 %
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	
Задишка	9 %
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	
Діарея	7 %
Загальні розлади та реакції в місці введення	
Лихоманка	9 %
Грипоподібна хвороба	5 %
Периферичний набряк	5 %
Травми, отруєння та ускладнення процедур	
Інфузійні реакції ¹	12 %
¹ Інформація про інфузійні реакції наведена в описі розділу окремих побічних реакцій.	

Загальний профіль безпеки відповідав добре визначеному профілю безпеки ритуксимабу для затверджених аутоімунних захворювань, включно з ГПА/МПА. Загалом у 4 % пацієнтів у групі ритуксимабу спостерігалися побічні реакції, що призводили до припинення лікування. Більшість побічних реакцій у групі ритуксимабу були легкого або помірного ступеня тяжкості. Серед пацієнтів у групі ритуксимабу не було летальних побічних реакцій.

Найчастіше явищами, що вважалися побічними реакціями, були інфузійні реакції та інфекції.

Довготривале подальше спостереження (дослідження 3 ГПА/МПА)

У довготривалому дослідженні безпечності методом спостереження 97 пацієнтів із ГПА/МПА отримували лікування ритуксимабом (у середньому по 8 інфузій [діапазон 1–28]) впродовж 4 років, виходячи з досвіду та стандартної практики лікаря. Загальний профіль безпеки відповідав добре визначеному профілю безпеки ритуксимабу для РА та ГПА/МПА, нові побічні реакції не реєструвалися.

Діти

Було проведено відкрите дослідження з однією групою за участі 25 дітей з тяжкою формою активного ГПА або МПА. Загальний період дослідження включав 6-місячний етап індукції ремісії та подальше спостереження тривалістю не менше 18 місяців, загалом до 4,5 років. Протягом етапу подальшого спостереження ритуксимаб застосовували на розсуд дослідника (17 із 25 пацієнтів отримали додаткову терапію ритуксимабом). Було дозволено одночасну терапію іншим імуносупресивним засобом (див. розділ 5.1).

Побічними реакціями вважалися ті реакції, які виникали з частотою $\geq 10\%$. До них належали: інфекції (у 17 пацієнтів [68 %] на етапі індукції ремісії; у 23 пацієнтів [92 %] за увесь період дослідження), інфузійні реакції (у 15 пацієнтів [60 %] на етапі індукції ремісії; у 17 пацієнтів [68 %] за увесь період дослідження) і нудота (у 4 пацієнтів [16 %] на етапі індукції ремісії; у 5 пацієнтів [20 %] за увесь період дослідження).

Профіль безпеки ритуксимабу за увесь період дослідження відповідав тому, який зареєстровано для етапу індукції ремісії.

Профіль безпеки ритуксимабу в дітей з ГПА або МПА був подібний за типом, характером і ступенем тяжкості побічних реакцій до відомого профілю безпеки в дорослих пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, які є затвердженими показаннями до застосування, включно з ГПА або МПА.



Опис окремих побічних реакцій

Інфузійні реакції

Інфузійні реакції в дослідженні 1 ГПА/МПА (дослідженні індукції ремісії в дорослих) визначалися як будь-яка побічна реакція, яка розвинулася протягом 24 годин після інфузії і вважалася дослідником як пов'язана з інфузією в популяції для оцінки безпеки. 99 пацієнтів отримували лікування ритуксимабом, і у 12 (12 %) з них розвинулася щонайменше одна інфузійна реакція. Усі інфузійні реакції були ступеня тяжкості 1 або 2 за критеріями СТС. Найбільш поширені інфузійні реакції включали синдром вивільнення цитокінів, припливи, подразнення горла і тремор. Ритуксимаб застосовувався в комбінації з внутрішньовенними глюкокортикоїдами, які можуть зменшувати частоту і тяжкість інфузійних реакцій.

У дослідженні 2 ГПА/МПА (дослідженні підтримуючої терапії в дорослих) у 7/57 (12 %) пацієнтів у групі ритуксимабу спостерігалася щонайменше одна інфузійна реакція. Частота інфузійних реакцій була найвищою під час або після першої інфузії (9 %) і зменшувалася під час подальших інфузій (< 4 %). Усі симптоми інфузійних реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості, і більшість із них відносилася до порушень із боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння та порушень із боку шкіри та підшкірної клітковини.

У клінічному дослідженні за участю дітей з ГПА або МПА інфузійні реакції переважно відзначалися під час першої інфузії (у 8 пацієнтів [32 %]), а потім їх частота зменшувалася з часом з кожною наступною інфузією ритуксимаба (20 % під час другої інфузії, 12 % під час третьої інфузії та 8 % під час четвертої інфузії). Найбільш поширеними симптомами інфузійних реакцій, про які повідомлялося під час етапу індукції ремісії, були: головний біль, висип, ринорея та гіпертермія (8 % для кожного симптому). Симптоми інфузійних реакцій, що спостерігалися, були подібними до відомих симптомів у дорослих пацієнтів з ГПА або МПА, які отримували ритуксимаб. Більшість інфузійних реакцій мали ступінь тяжкості 1 і 2; повідомлялося також про дві несерйозні інфузійні реакції ступеня тяжкості 3. Про інфузійні реакції ступеня 4 або 5 не повідомлялося. В одного пацієнта спостерігалася одна серйозна інфузійна реакція ступеня тяжкості 2 (генералізований набряк, що розрішився після лікування) (див. розділ 4.4).

Інфекції

У дослідженні 1 ГПА/МПА загальна частота інфекцій становила близько 237 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 197–285) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Інфекції були переважно легкого або помірного ступеня тяжкості і склалися переважно з інфекцій верхніх дихальних шляхів, оперізуючого герпесу й інфекцій сечовивідних шляхів. Частота серйозних інфекцій становила приблизно 25 на 100 пацієнто-років. Найбільш частою серйозною інфекцією в групі ритуксимабу була пневмонія (4 %).

У дослідженні 2 ГПА/МПА у 30/57 (53 %) пацієнтів у групі ритуксимабу спостерігались інфекції. Частота інфекцій усіх ступенів тяжкості була однаковою в обох групах. Інфекції були переважно легкого або помірного ступеня тяжкості. Найбільш поширені інфекції в групі ритуксимабу включали інфекції верхніх дихальних шляхів, гастроентерит, інфекції сечовивідних шляхів та оперізуючий герпес. Частота серйозних інфекцій була однаковою в обох групах (приблизно 12 %). Найбільш частою серйозною інфекцією в групі ритуксимабу був бронхіт легкого або помірного ступеня тяжкості.

У клінічному дослідженні за участі дітей з тяжкою формою активного ГПА та МПА 91 % інфекцій, про які повідомлялося, були несерйозними, і 90 % мали ступінь тяжкості від легкого до помірного.

Найбільш поширеними інфекціями під час загального етапу були: інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) (48 %), грип (24 %), кон'юнктивіт (20 %), назофарингіт (20 %), інфекції нижніх дихальних шляхів (16 %), синусит (16 %), вірусні ІВДШ (16%), вушна інфекція (12 %), гастроентерит (12 %), фарингіт (12 %), інфекція сечовивідних шляхів (12 %). У 7 пацієнтів (28 %) було зареєстровано серйозні інфекції, які включали грип (2 пацієнти [8 %]) та інфекцію нижніх дихальних шляхів (2 пацієнти [8 %]) як найбільш часті явища.

Злоякісні новоутворення

У дослідженні 1 ГПА/МПА частота виникнення злоякісних новоутворень у пацієнтів з ГПА та МПА, які отримували лікування ритуксимабом, становила 2,00 на 100 пацієнто-років на момент завершення дослідження (коли для останнього пацієнта був завершений період спостереження). За стандартизованим коефіцієнтом частоти частота злоякісних новоутворень була подібною до



такої у пацієнтів із васкулітом, що асоціювався з антитілами до цитоплазми нейтрофілів (antineutrophil cytoplasmic antibody — ANCA).

У клінічному дослідженні за участі дітей з періодом подальшого спостереження до 54 місяців випадків виникнення злоякісних новоутворень не зареєстровано.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

У дослідженні 1 ГПА/МПА порушення з боку серця спостерігалися з частотою приблизно 273 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 149–470) через 6 місяців як первинної кінцевої точки. Частота серйозних порушень із боку серця становила 2,1 на 100 пацієнто-років (95 % довірчий інтервал 3–15). Найчастіше повідомлялося про тахікардію (4 %) і фібриляцію передсердь (3 %) (див. розділ 4.4).

Неврологічні явища

Повідомлялося про випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії/синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії за наявності аутоімунних захворювань. Симптоми включали зорові розлади, головний біль, епілепсію та зміни психічного стану, що супроводжувались або не супроводжувались артеріальною гіпертензією. Діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії потребує підтвердження за допомогою томографії головного мозку. У випадках, про які повідомлялося, були наявні визначені чинники ризику розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії/ синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії, зокрема супутнє захворювання пацієнта, артеріальна гіпертензія, імуносупресивна терапія та/або хіміотерапія.

Реактивація гепатиту В

Під час післяреєстраційного застосування ритуксимабу у пацієнтів із гранулематозом із поліангіїтом і мікроскопічним поліангіїтом спостерігалися випадки реактивації гепатиту В, які інколи були летальними.

Гіпогаммаглобулінемія

У дорослих пацієнтів і дітей з ГПА та МПА, які отримували лікування ритуксимабом, спостерігалася гіпогаммаглобулінемія (рівень IgA, IgG або IgM нижче нижньої межі норми).

У дослідженні 1 ГПА/МПА через 6 місяців в групі ритуксимабу у 27 %, 58 % і 51 % пацієнтів із нормальними початковими рівнями імуноглобулінів спостерігалася зниження рівнів IgA, IgG або IgM відповідно порівняно з 25 %, 50 % і 46 % в групі циклофосфаміду. Частота загальних інфекцій та серйозних інфекцій не збільшувалася після розвитку низьких рівнів IgA, IgG або IgM.

У дослідженні 2 ГПА/МПА протягом усього дослідження не спостерігалася клінічно значущих відмінностей між двома групами лікування або зниження загального рівня імуноглобулінів IgG, IgM або IgA.

У клінічному дослідженні за участі дітей протягом загального періоду дослідження в 3 із 25 пацієнтів (12 %) зареєстровано гіпогаммаглобулінемію, у 18 пацієнтів (72 %) був низький рівень IgG протягом тривалого часу (що визначалося як рівень Ig нижче нижньої межі нормального значення протягом щонайменше 4 місяців) (у 15 із цих пацієнтів також був низький рівень IgM протягом тривалого часу). Три пацієнти отримали терапію внутрішньовенним імуноглобуліном (Ig в/в). Зважаючи на обмежені дані, не можна зробити однозначних висновків щодо того, чи призвели низькі рівні IgG та IgM протягом тривалого часу до підвищення ризику серйозних інфекцій у цих пацієнтів. Наслідки тривалої деплеції В-клітин у дітей невідомі.

Пейтропенія

У дослідженні 1 ГПА/МПА у 24 % пацієнтів в групі ритуксимабу (один курс) і у 23 % пацієнтів в групі циклофосфаміду розвинулася нейтропенія 3-го ступеня або вище за критеріями СТС. Нейтропенія не асоціювалася із відзначеним збільшенням частоти серйозних інфекцій у пацієнтів, які отримували ритуксимаб.

У дослідженні 2 ГПА/МПА частота нейтропенії будь-якого ступеню становила 0 % серед пацієнтів, які отримували ритуксимаб, і 5 % серед пацієнтів, які отримували азатіопрін.



Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Повідомлялося про поодинокі випадки токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) і синдрому Стивенса — Джонсона, деякі з них були летальними.

Досвід застосування з приводу пухирчатки звичайної

Резюме профілю безпеки в дослідженні 1 ПЗ (дослідження ML22196) та дослідженні 2 ПЗ (дослідження WA29330)

Профіль безпеки ритуксимабу в комбінації з короткочасними курсами глюкокортикоїдів у низькій дозі для лікування пухирчатки звичайної вивчався упродовж рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового, відкритого дослідження III фази за участі пацієнтів із пухирчаткою, з яких 38 пацієнтів із пухирчаткою звичайною (ПЗ) було рандомізовано до групи ритуксимабу (дослідження 1 ПЗ). Пацієнти, рандомізовані у групу ритуксимабу, отримали першу внутрішньовенну інфузію 1000 мг у день 1 дослідження та другу внутрішньовенну інфузію 1000 мг у день 15 дослідження. Підтримуючі дози по 500 мг вводили шляхом внутрішньовенної інфузії в місяці 12 і 18. Пацієнти могли отримати внутрішньовенну інфузію 1000 мг у разі рецидиву (див. розділ 5.1).

У дослідженні 2 ПЗ — рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з активним препаратом порівняння та подвійною імітацією, що проводиться з метою оцінки ефективності й безпечності ритуксимабу порівняно з мікофенолату мофетилом (MMF) в терапії пацієнтів із ПЗ від помірного до важкого ступеня, які потребують застосування пероральних кортикостероїдів, — 67 пацієнтів із ПЗ отримували терапію ритуксимабом (початкову інфузію 1000 мг в/в у день 1 дослідження та другу інфузію 1000 мг в/в у день 15 дослідження з повторенням на тижнях 24 і 26) протягом максимум 52 тижнів (див. розділ 5.1).

Профіль безпеки ритуксимабу в пацієнтів із ПЗ відповідав профілю безпеки, визначеному в пацієнтів з іншими аутоімунними захворюваннями, які є затвердженими показаннями до застосування.

Список побічних реакцій у дослідженнях 1 і 2 ПЗ у вигляді таблиці

Побічні реакції у дослідженнях 1 і 2 ПЗ представлені в таблиці 7. У дослідженні 1 ПЗ побічні реакції визначалися як побічні реакції, які відбувалися з частотою $\geq 5\%$ серед пацієнтів із ПЗ, які отримували ритуксимаб, з абсолютною різницею частоти $\geq 2\%$ між групою ритуксимабу та групою стандартної дози преднізону до 24 місяців. Жоден пацієнт не був виключений із дослідження 1 ПЗ через побічні реакції. У дослідженні 2 ПЗ побічні реакції визначалися як побічні реакції, які відбувалися з частотою $\geq 5\%$ серед пацієнтів у групі ритуксимабу й оцінювалися як пов'язані з препаратом.



Таблиця 7. Побічні реакції у пацієнтів, які отримували ритуксимаб для лікування пухирчатки звичайної, у дослідженні 1 ПЗ (до 24 місяців) і дослідженні 2 ПЗ (до 52 тижнів)

Системно-органний клас згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекція верхніх дихальних шляхів	Вірус герпесу, оперізуючий герпес, герпес ротової порожнини, кон'юнктивіт, назофарингіт, кандидоз ротової порожнини, інфекція сечовивідних шляхів
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами)		Папілома шкіри
Психічні розлади	Стійкий депресивний розлад	Велика депресія, дратівливість
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення
Розлади з боку серця		Тахікардія
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		Біль у верхній частині живота
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція	Свербіж, кропив'янка, розлад із боку шкіри
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		М'язово-скелетний біль, артралгія, біль у спині
Загальні розлади та реакції в місці введення		Утомлюваність, астенія, гіпертермія
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Інфузійні реакції*	

* Інфузійні реакції в дослідженні 1 ПЗ включали симптоми, про які повідомлялося під час наступного планового візиту після кожної інфузії, і побічні реакції, що виникали в день інфузії або наступного дня після інфузії. Найбільш поширені симптоми інфузійної реакції (переважні терміни) в дослідженні 1 ПЗ включали головний біль, озноб, підвищення артеріального тиску, нудоту, астенію та біль.

Найбільш поширені симптоми інфузійної реакції (переважні терміни) в дослідженні 2 ПЗ включали задишку, еритему, гіпергідроз, припливи, гіпотензію/низький артеріальний тиск і висип/сверблячий висип.

Опис окремих побічних реакцій

Інфузійні реакції

У дослідженні 1 ПЗ інфузійні реакції були поширеними (58 %). Майже всі інфузійні реакції були легкого або помірного ступеня тяжкості. Частка пацієнтів, у яких виникали інфузійні реакції складала 29 % (11 пацієнтів), 40 % (15 пацієнтів), 13 % (5 пацієнтів) та 10 % (4 пацієнти) після першої, другої, третьої та четвертої інфузії відповідно. Жоден пацієнт не був виключений із дослідження через інфузійні реакції. Симптоми інфузійних реакцій були схожими за типом та тяжкістю таким, що спостерігалися у пацієнтів із РА та ГПА/МПА.

У дослідженні 2 ПЗ інфузійні реакції виникали переважно під час першої інфузії, а з наступними інфузіями частота інфузійних реакцій зменшувалася: у 17,9 %, 4,5 %, 3 % і 3 % пацієнтів розвинулися інфузійні реакції під час першої, другої, третьої та четвертої інфузії відповідно. В 11 з 15 пацієнтів, у яких розвинулася щонайменше одна інфузійна реакція, інфузійні реакції мали ступінь тяжкості 1 або 2. У 4 з 15 пацієнтів було зареєстровано інфузійні реакції ступеня тяжкості ≥ 3 , які призвели до припинення терапії ритуксимабом; у трьох із цих чотирьох пацієнтів інфузійні реакції були серйозними (небезпечними для життя). Серйозні інфузійні реакції виникли під час першої (у 2 пацієнтів) або другої (в 1 пацієнта) інфузії та розрішилися після симптоматичного лікування.

Інфекції

У дослідженні 1 ПЗ в 14 пацієнтів (37 %) в групі ритуксимабу виникли пов'язані з лікуванням інфекції порівняно з 15 пацієнтами (42 %) у групі стандартної дози преднізону. Найпоширенішими інфекціями в групі ритуксимабу були віруси простого та оперізуючого герпесу, бронхіт, інфекції сечовивідних шляхів, грибова інфекція та кон'юнктивіт. У 3 пацієнтів (8 %) в групі ритуксимабу загалом розвинулося 5 серйозних інфекцій (пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii*, інфекційний тромбоз, запалення міжхребцевого диска,



легенева інфекція, стафілококовий сепсис), і в одного пацієнта (3 %) у групі стандартної дози преднізону розвинулася серйозна інфекція (пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii*).

У дослідженні 2 ПЗ в 42 пацієнтів (62,7 %) у групі ритуксимабу спостерігались інфекції. Найбільш частими інфекціями в групі ритуксимабу були інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, кандидоз ротової порожнини й інфекція сечовивідних шляхів. У шести пацієнтів (9 %) у групі ритуксимабу спостерігалися серйозні інфекції.

Відхилення лабораторних показників

У дослідженні 2 ПЗ у групі ритуксимабу дуже часто після інфузій спостерігалось транзиторне зниження кількості лімфоцитів, спричинене зменшенням популяції Т-клітин у периферичній крові, а також транзиторне зниження рівня фосфору. Вважалося, що ці явища спричинені премедикацією у вигляді в/в інфузії метилпреднізолону.

У дослідженні 2 ПЗ часто спостерігалися низькі рівні IgG і дуже часто — низькі рівні IgM; проте не було даних, які б свідчили про підвищений ризик серйозних інфекцій після зниження рівня IgG або IgM.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності, вказаної в Додатку V.

4.9 Передозування

Досвід застосування ритуксимабу у дозах, вищих за схвалені для внутрішньовенного введення, у клінічних дослідженнях обмежений. На цей час найвища внутрішньовенна доза ритуксимабу, що була досліджена у людини, становить 5000 мг (2250 мг/м²). Цю дозу було застосовано у клінічному дослідженні зі збільшенням дози пацієнтам із ХЛЛ. Додаткових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

У разі передозування треба негайно перервати інфузію та пильно спостерігати за станом пацієнта.

Під час післяреєстраційного спостереження повідомлялося про п'ять випадків передозування ритуксимабом. У трьох випадках про побічні реакції не повідомлялося. В інших двох випадках повідомлялося про грипозоподібні симптоми в разі застосування ритуксимабу в дозі 1,8 г та про летальну дихальну недостатність у разі застосування ритуксимабу в дозі 2 г.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, моноклональні антитіла, Код АТХ: L01X C02

Препарат Руксієнс — це біосімільяр, біоаналогічний лікарський засіб. Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

Ритуксимаб специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD20, неглікозилітованим фосфопротеїном, розташованим на пре-В-лімфоцитах і зрілих лімфоцитах. Цей антиген експресується більш ніж у 95 % усіх В-клітин неходжкінських лімфом.

CD20 розташований на нормальних і злоякісних В-клітинах, але відсутній на стовбурових гемопоетичних клітинах, про-В-клітинах, здорових плазматичних клітинах та здорових клітинах інших тканин. Після зв'язування з антитілом антиген не інтерналізується і не видаляється із клітинної мембрани в навколишнє середовище. CD20 не циркулює в плазмі у вигляді вільного антигену і тому не конкурує за зв'язування з антитілами.



Домен Fc ритуксимабу зв'язується з антигеном CD20 на В-лімфоцитах, а домен Fc ініціює імунологічні реакції, які викликають лізис В-клітин. Можливі механізми клітинного лізису включають комплементзалежну цитотоксичність (КЗЦ) внаслідок зв'язування C1q і антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦТ), опосередковану одним або кількома рецепторами Fcγ на поверхні гранулоцитів, макрофагів та природних клітин-кілерів. Також було продемонстровано, що зв'язування ритуксимабу з антигеном CD20 на В-лімфоцитах індукує загибель клітин внаслідок апоптозу.

Після введення першої дози ритуксимабу кількість периферичних В-клітин зменшувалася нижче нормального рівня. У пацієнтів, які отримують лікування з приводу злоякісних новоутворень крові, відновлення кількості В-клітин відбувається протягом 6 місяців після лікування, повертаючися до нормальних рівнів зазвичай протягом 12 місяців після завершення терапії, однак у деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (в середньому 23 місяці після індукційної терапії). У пацієнтів із ревматоїдним артритом раптова деплеція В-клітин у периферичній крові спостерігалася після двох інфузій 1000 мг ритуксимабу з інтервалом у 14 днів. Кількість В-клітин у периферичній крові починала зростати з 24-го тижня, а ознаки поновлення популяції спостерігалися у більшості пацієнтів до 40-го тижня, незалежно від того, чи застосовувався ритуксимаб у режимі монотерапії, чи в комбінації з метотрексатом. У невеликої частки пацієнтів спостерігалася подовження тривалості зменшення числа периферичних В-клітин до 2 років або більше після введення останньої дози ритуксимабу. У пацієнтів із ГПА або МПА кількість В-клітин у периферичній крові зменшилося до < 10 клітин/мкл після двох інфузій ритуксимабу в дозі 375 мг/м² з частотою введення один раз на тиждень і залишалася на цьому рівні в більшості пацієнтів до 6 місяців. У більшості пацієнтів (81 %) спостерігалися ознаки відновлення кількості В-клітин; водночас до 12-го місяця кількість В-клітин складала > 10 клітин/мкл, до 18-го місяця кількість таких пацієнтів збільшилася до 87 %.

Клінічний досвід застосування з приводу неходжкінської лімфоми та хронічного лімфоцитарного лейкозу

Фолікулярна лімфома

Монотерапія

Початкове лікування, 4 дози з інтервалом в один тиждень
У базовому дослідженні 166 пацієнтів із рецидивною або хіміорезистентною високодиференційованою або фолікулярною В-клітинною НХЛ отримували 375 мг/м² ритуксимабу у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів. Загальна частота відповіді (ЗЧВ) у популяції всіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ) становила 48 % (ДИ₉₅ % 41 %–56 %), з яких у 6 % спостерігалася повна відповідь (ПВ) та у 42 % — часткова відповідь (ЧВ). Прогнозований медіанний час до прогресування (ЧДП) для пацієнтів із відповіддю складав 13,0 місяця. В аналізі підгрупи показник ЗЧВ був вищим у пацієнтів із гістологічними підтипами В, С та D за Міжнародною робочою класифікацією (International Working Formulation — IWF) порівняно з підтипом IWF A (58 % проти 12 %), вищим у пацієнтів, найбільше ураження яких було < 5 см проти > 7 см у найбільшому діаметрі (53 % проти 38 %), і вищим у пацієнтів із хіміочутливим рецидивом порівняно з хіміорезистентним (визначеним як тривалість відповіді < 3 місяці) рецидивом (50 % проти 22 %). ЗЧВ у пацієнтів, які раніше отримали аутологічну трансплантацію кісткового мозку (АТКМ), становила 78 % проти 43 % у пацієнтів, які не отримали АТКМ. Вік, стать, ступінь диференціювання лімфоми, початковий діагноз, наявність або відсутність масивної лімфаденопатії, нормальний або високий рівень ЛДГ, наявність екстранодальної хвороби не мали статистично значущого впливу (точний критерій Фішера) на відповідь на ритуксимаб. Була відмічена статистично значуща кореляція між частотою відповіді та ураженням кісткового мозку. Відповідь спостерігалась у 40 % пацієнтів із ураженням кісткового мозку порівняно з 59 % пацієнтів без ураження кісткового мозку (p = 0,0186). Цей висновок не підкріплений поетапним логістичним регресійним аналізом, у якому прогностичними були визначені такі чинники: гістологічний тип, наявність bcl-2 на початковому рівні, резистентність до останньої хіміотерапії та масивна лімфаденопатія.

Початкове лікування, 8 доз із інтервалом в один тиждень
У багатоцентровому дослідженні з однією групою 37 пацієнтів із рецидивною або хіміорезистентною високодиференційованою або фолікулярною В-клітинною НХЛ отримували 375 мг/м² ритуксимабу у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 8 тижнів. ЗЧВ складала 57 % (95 % довірчий інтервал (ДІ); 41 %–73 %; ПВ 14 %, ЧВ 43 %) із прогнозованим медіанним ЧДП для пацієнтів із відповіддю 19,4 місяця (діапазон 5,3–38,9 місяця).



Початкове лікування, масивна лімфаденопатія, 4 дози із інтервалом в один тиждень
 В об'єднаних даних 3 досліджень 39 пацієнтів із рецидивною або хіміорезистентною високодиференційованою або фолікулярною В-клітинною НХЛ з масивною лімфаденопатією (одне ураження діаметром ≥ 10 см) отримували 375 мг/м² ритуксимабу у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів. ЗЧВ складала 36 % (ДІ₉₅ % 21 %–51 %; ПВ 3 %, ЧВ 33 %) із медіанним ЧДП для пацієнтів із відповіддю 9,6 місяця (діапазон 4,5–26,8 місяця).

Повторне лікування, 4 дози з інтервалом в один тиждень
 У багатоцентровому дослідженні з однією групою 58 пацієнтів із рецидивною або хіміорезистентною високодиференційованою або фолікулярною В-клітинною НХЛ, які досягли об'єктивної клінічної відповіді на попередній курс ритуксимабу, отримували 375 мг/м² ритуксимабу у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів. Троє пацієнтів отримали два курси ритуксимабу до включення в дослідження, тому вони отримали третій курс лікування під час дослідження. Двоє пацієнтів отримали по два курси лікування під час цього дослідження. Для 60 повторних курсів лікування ЗЧВ складала 38 % (ДІ₉₅ % 26 %–51 %; ПВ 10 %, ЧВ 28 %) із медіанним ЧДП для пацієнтів із відповіддю 17,8 місяця (діапазон 5,4–26,6 місяця). Це можна позитивно порівняти з ЧДП, досягнутим після попереднього курсу ритуксимабу (12,4 місяця).

Початкове лікування, у комбінації з хімотерапією

У відкритому рандомізованому дослідженні загалом 322 пацієнти, які раніше не отримували лікування фолікулярної лімфоми, були рандомізовані для отримання хімотерапії за схемою CVP (циклофосамід 750 мг/м², вінкрисдин 1,4 мг/м² або не більше 2 мг в день 1 та преднізолон 40 мг/м²/добу в дні 1–5) кожні 3 тижні протягом 8 циклів або ритуксимаб 375 мг/м² у комбінації з CVP (R-CVP). Ритуксимаб вводили в перший день кожного циклу лікування. Загалом 321 пацієнт отримували лікування (162 за схемою R-CVP, 159 за схемою CVP), і їхні дані включали в аналіз ефективності. Медіанна тривалість спостереження за пацієнтами становила 53 місяці. Схема R-CVP забезпечила значну перевагу над схемою CVP щодо первинної кінцевої точки — час до невдачі лікування (27 місяців проти 6,6 місяця, $p < 0,0001$, логранговий критерій). Частка пацієнтів із пухлинною відповіддю (ПВ, ПВ (без підтвердження), ЧВ) була значно вищою ($p < 0,0001$, критерій хі-квадрат) у групі R-CVP (80,9 %), ніж у групі CVP (57,2 %). Лікування за схемою R-CVP значно подовжило час до прогресування хвороби або смерті порівняно зі схемою CVP, 33,6 місяця і 14,7 місяця відповідно ($p < 0,0001$, логранговий критерій). Медіанна тривалість відповіді складала 37,7 місяця у групі R-CVP і 13,5 місяця в групі CVP ($p < 0,0001$, логранговий критерій).

Різниця між групами лікування щодо загальної виживаності показала значну клінічну різницю ($p = 0,029$, логранговий критерій, стратифікований по центру): виживаність через 53 місяці становила 80,9 % для пацієнтів із групи R-CVP порівняно з 71,1 % для пацієнтів із групи CVP.

Результати трьох інших рандомізованих досліджень із застосуванням ритуксимабу в комбінації з режимом хімотерапії, крім CVP (СНОР, МСР, СНVP/інтерферон- α) також продемонстрували значне підвищення частоти відповідей, залежних від часу параметрів, а також загальної виживаності. Основні результати всіх чотирьох досліджень узагальнені в таблиці 8.

Таблиця 8. Резюме основних результатів 4 рандомізованих досліджень III фази, що оцінювали користь ритуксимабу з різними режимами хімотерапії з приводу фолікулярної лімфоми

Дослідження	Лікування, N	Медіана ПС, міс.	ЗЧВ, %	ПВ, %	Медіана ЧНЛ/ВБП/ВБЯ міс.	Показник ЗВ, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Медіана ЧДП: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 міс. 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	СНОР, 205 R-СНОР, 223	18	90 96	17 20	Медіана ЧНЛ: 2,6 року Не досягнуто $p < 0,001$	18 міс. 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	МСР, 96 R-МСР, 105	47	75 92	25 50	Медіана ВБП: 28,8 Не досягнуто $p < 0,0001$	48 міс. 87 $p = 0,0096$



Дослідження	Лікування, N	Медіана ПС, міс.	ЗЧВ, %	ПВ, %	Медіана ЧНЛ/ВБП/ВБЯ міс.	Показник ЗВ, %
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Медіана ВБЯ: 36 Не досягнуто p < 0,0001	42 міс. 84 91 p = 0,029

ВБЯ — виживаність без явищ.

ЧДП — час до прогресування або смерті.

ВБП — виживаність без прогресування.

ЧНЛ — час до невдачі лікування.

Показник ЗВ — показник виживання на момент проведення аналізів.

Підтримуюча терапія

Раніше нелікована фолікулярна лімфома

У проспективному, відкритому, міжнародному, багатоцентровому дослідженні III фази 1193 пацієнти з нелікованою поширеною фолікулярною лімфою отримували індукційну терапію за схемами R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) або R-FCM (n = 44) згідно з рішенням дослідників. Загалом 1078 пацієнтів відповіли на індукційну терапію, з них 1018 були рандомізовані для отримання підтримуючої терапії ритуксимабом (n = 505) або спостереження (n = 513). Дві групи лікування були добре збалансовані щодо початкових показників та стану захворювання. Підтримуюча терапія ритуксимабом складалася з одноразової інфузії ритуксимабу в дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла кожні 2 місяці до прогресування захворювання або впродовж щонайбільше двох років.

Через період часу з медіаною спостереження 25 місяців після рандомізації був проведений попередньо визначений первинний аналіз; підтримуюча терапія ритуксимабом призводила до клінічно значущого та статистично значущого покращання щодо первинної кінцевої точки — оцінюваної дослідником виживаності без прогресування (ВБП) порівняно зі спостереженнями в пацієнтів із раніше нелікованою фолікулярною лімфою (таблиця 9).

Суттєва користь від підтримуючої терапії ритуксимабом спостерігалася також щодо вторинних кінцевих точок: безподієвої виживаності (БПВ), часу до початку застосування наступного виду терапії з приводу лімфоми (ЧПТЛ), часу до початку застосування наступної схеми хіміотерапії (ЧПХТ) та частоти загальної відповіді (ЗЧВ), за даними первинного аналізу (таблиця 9).

Дані тривалого подальшого спостереження за пацієнтами в дослідженні (з медіаною періоду спостереження 9 років) підтвердили довгострокову користь підтримуючої терапії ритуксимабом щодо ВБП, БПВ, ЧПТЛ та ЧПХТ (таблиця 9).

Таблиця 9. Огляд результатів оцінки ефективності в групах підтримуючої терапії ритуксимабом порівняно з групою спостереження (без терапії) у часових точках первинного аналізу, попередньо визначеного протоколом, та остаточного аналізу (після подальшого спостереження з медіаною в 9 років)

	Первинний аналіз (медіана ПС: 25 міс.)		Остаточний аналіз (медіана ПС: 9,0 року)	
	Спостереж. N = 513	Ритуксимаб N = 505	Спостереж. N = 513	Ритуксимаб N = 505
Первинна кінцева точка оцінки ефективності				
Виживаність без прогресування (медіана)	НДос.	НДос.	4,06 року	10,49 року
Логранг. р-значення	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Зниження ризику	50 %		39 %	
Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності				
Загальна виживаність (медіана)	НДос.	НДос.	НДос.	НДос.
Логранг. р-значення	0,7246		0,7948	
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Зниження ризику	11 %		-6 %	
Безподієва виживаність (медіана)	38 місяців	НДос.	4,04 року	9,25 року
Логранг. р-значення	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Зниження ризику	46 %		36 %	



	Первинний аналіз (медіана ПС: 25 міс.)		Остаточний аналіз (медіана ПС: 9,0 року)	
	Спостереж. N = 513	Ритуксимаб N = 505	Спостереж. N = 513	Ритуксимаб N = 505
ЧПТЛ (медіана) Логранг. р-значення Відношення ризиків (95 % ДІ) Зниження ризику	НДос. 0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39 %	НДос. 0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39 %	6,11 року < 0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34 %	НДос. 0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34 %
ЧПХТ (медіана) Логранг. р-значення Відношення ризиків (95 % ДІ) Зниження ризику	НДос. 0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40 %	НДос. 0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40 %	9,32 року 0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39 %	НДос. 0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39 %
Частота загальної відповіді* р-значення, критерій хі-квадрат Співвідношення шансів (95 % ДІ)	55 % < 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	74 % < 0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	61 % < 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	79 % < 0,0001 2,43 (1,84; 3,22)
Частота повної відповіді (ПВ/ПРН)* р-значення, критерій хі-квадрат Співвідношення шансів (95 % ДІ)	48 % < 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	67 % < 0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	53 % < 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	67 % < 0,0001 2,34 (1,80; 3,03)

* Наприкінці періоду підтримуючої терапії / спостереження (без терапії), за результатами остаточного аналізу, за медіани подальшого спостереження 73 місяці.
ПС — подальше спостереження; НДос. — кінцева точка не досягнута на дату зрізу клінічних даних; ЧПХТ — час до початку застосування наступної схеми хіміотерапії; ЧПТЛ — час до початку застосування нового виду терапії з приводу лімфоми.

Підтримуюча терапія ритуксимабом забезпечувала безперервну користь у всіх попередньо визначених досліджуваних підгрупах, відібраних за: статтю (чоловіки, жінки), віком (< 60 років, > = 60 років), кількістю балів за Міжнародним прогностичним індексом для фолікулярних лімфом [FLPI] (< = 1; 2 або > = 3), видом індукційної терапії (R-СНОР, R-CVP або R-FCM) і незалежно від якості відповіді на індукційну терапію (повна відповідь [ПВ], повна ремісія непідтверджена [ПРН] або часткова відповідь [ЧВ]). Пошуковий аналіз користі підтримуючої терапії продемонстрував менш виражений ефект у пацієнтів літнього віку (> 70 років), проте розмір вибірки був невеликим.

Рецидивна/рефрактерна фолікулярна лімфома

У проспективному, відкритому, міжнародному, багатоцентровому дослідженні фази III загалом 465 пацієнтів із рецидивною/рефрактерною фолікулярною лімфомою були рандомізовані на першому етапі до групи індукційної терапії за схемою СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон; n = 231) або групи ритуксимаб плюс СНОР (R-СНОР, n = 234). Пацієнтів розподіляли так, щоб обидві групи були збалансовані за характеристиками вихідного рівня та статусом захворювання. На другому етапі загалом 334 пацієнти, у яких була досягнута повна або часткова ремісія після індукційної терапії, були рандомізовані до групи підтримуючої терапії ритуксимабом (n = 167) або групи спостереження без терапії (n = 167). Підтримуюча терапія ритуксимабом складалася з одноразової інфузії ритуксимабу в дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла кожні 3 місяці до прогресування захворювання або впродовж щонайбільше двох років.

До остаточного аналізу ефективності були включені дані для всіх пацієнтів, рандомізованих на обох етапах дослідження. Після медіанного періоду спостереження 31 місяць для пацієнтів, рандомізованих на етапі індукційної терапії, застосування схеми R-СНОР давало змогу статистично значущо покращити результати в пацієнтів із рецидивною/рефрактерною фолікулярною лімфомою порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою СНОР (див. таблицю 10).

Таблиця 10. Етап індукційної терапії: огляд результатів оцінки ефективності терапії за схемою СНОР порівняно зі схемою R-СНОР (медіана періоду спостереження — 31 місяць)

	СНОР	R-СНОР	р-значення	Зниження ризику ¹⁾
Первинна кінцева точка оцінки ефективності				
ЗЧВ ²⁾	74 %	87 %	0,0003	НД
ПВ ²⁾	16 %	29 %	0,0005	НД
ЧВ ²⁾	58 %	58 %	0,9449	НД

¹⁾ Оцінки розраховували за відношеннями ризику.

²⁾ Остання відповідь пухлини, за оцінкою дослідника. «Первинним» статистичним критерієм для «відповіді» був критерій трендів повної відповіді (ПВ) порівняно з частковою відповіддю (ЧВ) і порівняно з відсутністю відповіді (р < 0,0001).

Скорочення: НД — недоступно; ЗЧВ — частота загальної відповіді; ПВ — повна відповідь; ЧВ — часткова відповідь.

Для пацієнтів, рандомізованих на етапі підтримуючої терапії в рамках дослідження, медіанний період спостереження становив 28 місяців від рандомізації на групи підтримуючої терапії



ритуксимабом та подальшого спостереження без терапії. Підтримуюча терапія ритуксимабом призводила до клінічно значущого та статистично значущого покращання показника первинної кінцевої точки — виживаності без прогресування (ВБП) (за період часу від рандомізації та зарахування до групи підтримуючої терапії ритуксимабом до настання рецидиву, прогресування захворювання або смерті) порівняно з відповідним показником у групі подальшого спостереження без терапії ($p < 0,0001$, логарифмічний ранговий критерій). Медіанна ВБП становила 42,2 місяця в групі, яка отримувала ритуксимаб, порівняно з ВБП 14,3 місяця в групі подальшого спостереження без терапії. За результатами аналізу методом регресійної моделі Кокса, ризик прогресування захворювання або смерті знижувався на 61 % у групі підтримуючої терапії ритуксимабом порівняно з групою спостереження без терапії (95 % ДІ; 45–72 %). Частота випадків відсутності прогресування захворювання, оцінювана методом Каплана — Мейєра, за 12 місяців становила 78 % у групі підтримуючої терапії ритуксимабом порівняно з 57 % у групі спостереження без терапії. Аналіз загальної виживаності підтвердив статистично значущу перевагу підтримуючої терапії ритуксимабом над спостереженням без терапії ($p = 0,0039$, логарифмічний ранговий критерій). Підтримуюча терапія ритуксимабом знижувала ризик смерті на 56 % (95 % ДІ; 22–75 %).

Таблиця 11. Етап підтримуючої терапії: огляд результатів оцінки ефективності терапії ритуксимабом порівняно зі спостереженням без терапії (медіана періоду спостереження — 28 місяців)

Параметри ефективності	Оцінка медіанного часу до настання події методом Каплана — Мейєра (міс.)			Зниження ризику
	Спостереження (N = 167)	Ритуксимаб (N = 167)	Логарифмічне рангове р-значення	
Виживаність без прогресування (ВБП)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Загальна виживаність	НДос.	НДос.	0,0039	56 %
Час до початку застосування нового виду терапії лімфоми	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Виживаність без рецидивів ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Аналіз у підгрупах ВБП				
СНОР	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-СНОР	22,1	51,9	0,0071	46 %
ПВ	14,3	52,8	0,0008	64 %
ЧВ	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
ЗВ				
СНОР	НДос.	НДос.	0,0348	55 %
R-СНОР	НДос.	НДос.	0,0482	56 %

НДос. — не досягнуто; ^a — застосовується лише до пацієнтів, у яких була досягнута повна відповідь.

Перевага підтримуючої терапії ритуксимабом була підтверджена у всіх проаналізованих підгрупах, незалежно від режиму індукційної терапії (СНОР або R-СНОР) або якості відповіді на індукційну терапію (ПВ або ЧВ) (таблиця 11). Підтримуюча терапія ритуксимабом давала змогу статистично значущо подовжити медіанний період ВБП у пацієнтів, які відповіли на індукційну терапію СНОР (медіана ВБП 37,5 місяця порівняно з 11,6 місяця, $p < 0,0001$), а також у тих, хто відповів на індукційну терапію R-СНОР (медіана ВБП 51,9 місяця порівняно з 22,1 місяця, $p = 0,0071$). Навіть попри те, що підгрупи були невеликими, уже зараз можна стверджувати, що підтримуюча терапія ритуксимабом забезпечувала суттєву користь у плані загальної виживаності як у пацієнтів, які відповіли на лікування за схемою СНОР, так і в пацієнтів, які відповіли на лікування за схемою R-СНОР, хоча для підтвердження цього висновку потрібно подальше спостереження протягом більш тривалого періоду часу.

Дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома в дорослих

У рандомізованому відкритому дослідженні загалом 399 раніше не лікованих пацієнтів літнього віку (віком від 60 до 80 років) із дифузно В-великоклітинною лімфомою отримували стандартну хіміотерапію за схемою СНОР (циклофосфамід 750 мг/м², доксорубіцин 50 мг/м², вінкрестин від 1,4 мг/м² максимум до 2 мг у день 1 та преднізолон 40 мг/м²/добу в дні 1–5) кожні 3 тижні протягом восьми циклів або ритуксимаб 375 мг/м² плюс СНОР (R-СНОР). Ритуксимаб застосовували в перший день кожного циклу терапії.

До остаточного аналізу ефективності включали дані для всіх рандомізованих пацієнтів у групі СНОР, 202 у групі R-СНОР) за медіани періоду спостереження приблизно 31 місяць. Пацієнтів розподіляли так, щоб обидві групи були збалансовані за характеристиками



захворювання на вихідному рівні та статусом захворювання. Остаточний аналіз підтвердив, що лікування за схемою R-СНОР було асоційоване з клінічно та статистично значущим покращенням показників тривалості безподієвої виживаності (первинний параметр оцінки ефективності; за таких умов подіями вважалися смерть, рецидив чи прогресування лімфоми або початок застосування нового виду терапії лімфоми) ($p = 0,0001$). Медіана тривалості безподієвої виживаності, оцінювана методом Каплана — Мейєра, становила 35 місяців у групі R-СНОР порівняно з 13 місяцями в групі СНОР, що вказує на зниження ризику на 41 %. Через 24 місяці оцінювана загальна виживаність становила 68,2 % у групі R-СНОР порівняно з 57,4 % у групі СНОР. Подальший аналіз тривалості загальної виживаності, проведений за медіанною тривалістю періоду спостереження 60 місяців, підтвердив перевагу схеми R-СНОР над схемою СНОР ($p = 0,0071$), що вказує на зниження ризику на 32 %.

Аналіз усіх вторинних параметрів оцінки (частота відповіді, виживаність без прогресування, виживаність без захворювання, тривалість відповіді) підтвердили більш корисний ефект схеми R-СНОР порівняно зі схемою СНОР. Частота повної відповіді після 8-го циклу становила 76,2 % в групі R-СНОР та 62,4 % в групі СНОР ($p = 0,0028$). Ризик прогресування захворювання зменшився на 46 %, а ризик рецидиву — на 51 %. У всіх підгрупах пацієнтів (за статтю, віком; віком із поправкою на міжнародний прогностичний індекс [PI], стадією захворювання за стадіюванням Енн-Арбор, оцінкою загального стану пацієнта за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи [ECOG], рівнем $\beta 2$ -мікроглобуліну, рівнем лактатдегідрогенази [ЛДГ], рівнем альбуміну, В-симптомами, ступенем масивного ураження лімфатичних вузлів, наявністю/кількістю екстранодальних вогнищ ураження, наявністю ураження кісткового мозку) відношення ризиків для безподієвої виживаності та загальної виживаності (R-СНОР порівняно з СНОР) становило менше ніж 0,83 та 0,95 відповідно. Терапія за схемою R-СНОР була асоційована з покращенням результатів як у пацієнтів із високим, так і з низьким ризиком з урахуванням віку з поправкою на PI.

Зміни з боку результатів клінічних лабораторних аналізів

Із 67 пацієнтів, у яких проводили аналіз на антитіла людини до Ig миші (НАМА), у жодної особи не було виявлено позитивної відповіді. З 356 пацієнтів, у яких проводили аналіз на ADA, позитивний результат був отриманий в 1,1 % (4 пацієнтів).

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

У двох відкритих рандомізованих дослідженнях загалом 817 раніше не лікованих пацієнтів та 552 пацієнти з рецидивним/рефрактерним хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) були рандомізовані для отримання хіміотерапії за схемою FC (флударабін 25 мг/м², циклофосамід 250 мг/м², дні 1–3) кожні 4 тижні протягом 6 циклів або ритуксимабу в комбінації зі схемою FC (R-FC). Ритуксимаб застосовували: у першому циклі — в дозі 375 мг/м² за один день до хіміотерапії та під час кожного подальшого циклу — в дозі 500 мг/м² у день 1. Пацієнтів із рецидивним/рефрактерним ХЛЛ не допускали до участі в дослідженні, якщо вони раніше вже отримували терапію моноклональними антитілами або якщо їхнє захворювання було рефрактерним (що визначалося як відсутність досягнення часткової ремісії протягом принаймні 6 місяців терапії) до флударабіну або до будь-якого аналога нуклеозиду. Аналіз ефективності проводився у вибірці, що складалася загалом із 810 пацієнтів (403 у групі R-FC, 407 у групі FC), які отримували терапію першої лінії (таблиця 12а й таблиця 12б), та з 552 пацієнтів (276 у групі R-FC, 276 у групі FC), які отримували терапію з приводу рецидивного/рефрактерного захворювання (таблиця 13).

У дослідженні в пацієнтів, які отримували терапію першої лінії, після медіанного періоду спостереження 48,1 місяця медіана ВВП становила 55 місяців у групі R-FC та 33 місяці в групі FC ($p < 0,0001$, логарифмічний ранговий критерій). Аналіз загальної виживаності продемонстрував суттєву перевагу терапії за схемою R-FC порівняно з лише хіміотерапією за схемою FC ($p = 0,0319$, логранговий критерій) (таблиця 12а). Користь щодо ВВП послідовно спостерігалася в більшості підгруп пацієнтів, що були проаналізовані, з урахуванням ризику захворювання на вихідному рівні (тобто з урахуванням стадій А–С за класифікацією Біне) (таблиця 12б).

Таблиця 12а. Терапія першої лінії з приводу хронічного лімфоцитарного лейкозу.

Огляд результатів оцінки ефективності ритуксимабу плюс FC порівняно лише з FC, за даними за медіанний період спостереження 48,1 місяця

Параметри ефективності

Оцінка медіанного часу до настання події зниження ризику методом Каплана — Мейєра (міс.)



	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Логарифмічне рангове р-значення	
Виживаність без прогресування (ВБП)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Загальна виживаність	НДос.	НДос.	0,0319	27 %
Виживаність без подій	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Частота відповіді (ПВ, нЧВ або ЧВ)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	НЗ
Частота випадків ПВ	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	НЗ
Тривалість відповіді*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Виживаність без рецидивів (ВБР)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Час до початку застосування нового виду терапії	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Частоту відповіді та частоту повної відповіді (ПВ) аналізували за допомогою критерію хі-квадрат. НДос. — не досягнуто; НЗ — не застосовне.

* — застосовується лише для пацієнтів, у яких була досягнута повна відповідь (ПВ), нодулярна часткова відповідь (нЧВ) або часткова відповідь (ЧВ).

** — застосовується лише для пацієнтів, у яких була досягнута ПВ.

Таблиця 126. Терапія першої лінії з приводу хронічного лімфоцитарного лейкозу. Відношення ризиків для виживаності без прогресування в пацієнтів із різними стадіями захворювання за класифікацією Біне (вибірка всіх пацієнтів, яким призначено лікування, ІТТ) — медіанний період спостереження 48,1 місяця

Виживаність без прогресування (ВБП)	Кількість пацієнтів		Відношення ризиків (95 % ДІ)	р-значення (критерій Вальда, без поправки)
	FC	R-FC		
Стадія А за класифікацією Біне	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Стадія В за класифікацією Біне	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Стадія С за класифікацією Біне	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

ДІ — довірчий інтервал.

У дослідженні в пацієнтів із рецидивним/рефрактерним захворюванням медіана виживаності без прогресування (первинна кінцева точка) становила 30,6 місяця в групі R-FC та 20,6 місяця в групі FC (p = 0,0002, логарифмічний ранговий критерій). Користь щодо показників ВБП спостерігалася майже у всіх проаналізованих підгрупах пацієнтів, відповідно до ризику захворювання на вихідному рівні. Повідомлялося про помітне, але статистично не значуще покращання загальної виживаності в групі R-FC порівняно з групою FC.

Таблиця 13. Лікування рецидивного/рефрактерного хронічного лімфоцитарного лейкозу. Огляд результатів оцінки ефективності терапії ритуксимабом плюс FC порівняно з лише FC (медіана періоду спостереження — 25,3 місяця)

Параметри ефективності	Оцінка медіанного часу до настання події методом Каплана — Мейєра (міс.)			Зниження ризику
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Логарифмічне рангове р-значення	
Виживаність без прогресування (ВБП)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Загальна виживаність	51,9	НДос.	0,2874	17 %
Виживаність без подій	19,3	28,7	0,0002	36 %
Частота відповіді (ПВ, нЧВ або ЧВ)	58,0 %	69,9 %	0,0034	НЗ
Частота випадків ПВ	13,0 %	24,3 %	0,0007	НЗ
Тривалість відповіді*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Виживаність без рецидивів (ВБР)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Час до початку застосування нового виду терапії з приводу ХЛЛ	34,2	НДос.	0,0024	35 %

Частоту відповіді та частоту повної відповіді (ПВ) аналізували за допомогою критерію хі-квадрат.

* — застосовується лише для пацієнтів, у яких була досягнута повна відповідь (ПВ), нодулярна часткова відповідь (нЧВ) або часткова відповідь (ЧВ). НДос. — не досягнуто; НЗ — не застосовне.

** — застосовується лише для пацієнтів, у яких була досягнута ПВ.

Результати інших підтверджуючих досліджень, у яких застосовували ритуксимаб у комбінації з іншими схемами хіміотерапії (зокрема СНОР, FCM, PC, PCM, бендамустин і кларидин) для



лікування пацієнтів із раніше нелікованим та/або рецидивним/рефрактерним ХЛЛ, також продемонстрували високу частоту загальної відповіді та користь такої комбінації з поглядом частоти ВБП, хоча і з дещо більш вираженою токсичністю (особливо мієлотоксичністю). Ці дослідження підтверджують доцільність застосування ритуксимабу одночасно з хіміотерапією за будь-якою схемою.

Дані для приблизно 180 пацієнтів, які отримували попередню терапію ритуксимабом, вказують на клінічну користь (у тому числі щодо повної відповіді) і підтверджують доцільність повторної терапії ритуксимабом.

Діти

Було проведено багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження за протоколом Lymphome Malin B (LMB) хіміотерапії (кортикостероїди, вінкристин, циклофосамід, високі дози метотрексату, цитарабін, доксорубіцин, етопозид і потрійна інтратекальна терапія [метотрексат/цитарабін/кортикостероїд] окремо або в комбінації з ритуксимабом за участі дітей з раніше нелікованою поширеною CD20-позитивною ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ. Поширена стадія визначається як стадія III з підвищеним рівнем ЛДГ («група В висока») [рівень ЛДГ більше ніж удвічі вищий за встановлену верхню межу норми для дорослих (> 2 × ВМН)] або будь-яка стадія IV чи ГЛБ. Пацієнтів шляхом рандомізації розподілили для отримання або хіміотерапії LMB, або шести в/в інфузій ритуксимабу в дозі 375 мг/м² ППТ в комбінації з хіміотерапією LMB (по дві під час кожного з двох курсів індукційної терапії та по одній під час кожного з двох курсів консолідувальної терапії) згідно зі схемою LMB. Загалом в аналізі ефективності було включено 328 рандомізованих пацієнтів, серед яких один пацієнт віком менше 3 років отримував ритуксимаб у комбінації з хіміотерапією LMB.

Пацієнтів розподіляли так, щоб обидві групи, LMB (хіміотерапія LMB) та R-LMB (хіміотерапія LMB з ритуксимабом), були добре збалансовані за характеристиками вихідного рівня. Медіанний вік пацієнтів становив 7 і 8 років у групі LMB та групі R-LMB відповідно. Приблизно половина пацієнтів належали до групи В (50,6 % у групі LMB та 49,4 % у групі R-LMB); 39,6 % пацієнтів в обох групах належали до групи С1, і 9,8 % та 11,0 % пацієнтів належали до групи С3 в групах LMB і R-LMB відповідно. Згідно зі стадіюванням за Мерфі більшість пацієнтів мали або ЛБ стадії III (45,7 % у групі LMB та 43,3 % у групі R-LMB), або ГЛБ без ураження ЦНС (21,3 % у групі LMB та 24,4 % у групі R-LMB). Менше ніж у половині пацієнтів (45,1 % в обох групах) було наявне ураження кісткового мозку, і в більшості пацієнтів (72,6 % у групі LMB та 73,2 % у групі R-LMB) не було ураження ЦНС. Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була виживаність без явищ (ВБЯ), причому явище визначали як прогресування захворювання, рецидив, друге злоякісне новоутворення, смерть із будь-якої причини або відсутність відповіді, про яку свідчить виявлення життєздатних клітин, що залишилися після другого курсу CYVE, залежно від того, що настане раніше. Вторинними кінцевими точками оцінки ефективності були загальна виживаність (ЗВ) та повна ремісія.

На момент попередньо визначеного проміжного аналізу після медіанного періоду подальшого спостереження близько 1 року спостерігалось клінічно значуще покращення первинної кінцевої точки ВБП з розрахунковою частотою за 1 рік 94,2 % (95 % ДІ: 88,5–97,2 %) у групі R-LMB порівняно з 81,5 % (95 % ДІ: 73,0–87,8 %) у групі LMB; скориговане за моделлю Кокса відношення ризиків — 0,33 (95 % ДІ: 0,14–0,79). За рекомендацією незалежного комітету з моніторингу даних (НКМД), наданою на підставі цього результату, рандомізацію було зупинено, і пацієнтам із групи LMB було дозволено перейти в групу отримання ритуксимабу.

Первинні аналізи ефективності було виконано для 328 рандомізованих пацієнтів з медіанним періодом подальшого спостереження 3,1 року. Результати наведено в таблиці 14.

Таблиця 14. Огляд результатів первинних аналізів ефективності (популяція ПТТ)



Аналіз	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
ВБП	28 явищ	10 явищ
	Одностороннє р-значення за логранговим критерієм 0,0006	
	Скориговане за моделлю Кокса відношення ризиків 0,32 (90 % ДІ: 0,17; 0,58)	
Частота ВБП за 3 роки	82,3 % (95 % ДІ: 75,7–87,5 %)	93,9 % (95 % ДІ: 89,1–96,7 %)
ЗВ	20 летальних випадків	8 летальних випадків
	Одностороннє р-значення за логранговим критерієм 0,0061	
	Скориговане за моделлю Кокса відношення ризиків 0,36 (95 % ДІ: 0,16; 0,81).	
Частота ЗВ за 3 роки	87,3 % (95 % ДІ: 81,2–91,6 %)	95,1 % (95 % ДІ: 90,5–97,5 %)
Частота ПР	93,6 % (95 % ДІ: 88,2–97,0 %)	94,0 % (95 % ДІ: 88,8–97,2 %)

Скорочення: ВБП — виживаність без подій; ЗВ — загальна виживаність; ПР — повна ремісія

Первинний аналіз ефективності продемонстрував користь додавання ритуксимабу до хіміотерапії LMB з точки зору ВБП порівняно з тільки хіміотерапією LMB; відношення ризиків щодо ВБЯ, розраховане за регресійною моделлю Кокса з поправкою на національність, гістологію та терапевтичну групу, становило 0,32 (90 % ДІ: 0,17–0,58). Хоча суттєвої різниці в кількості пацієнтів, які досягли повної ремісії, між двома групами терапії не спостерігалось, користь додавання ритуксимабу до хіміотерапії LMB було також продемонстровано для вторинної кінцевої точки ЗВ: відношення ризиків щодо ЗВ становило 0,36 (95 % ДІ: 0,16–0,81).

Європейське агентство з лікарських засобів звільнило заявника від зобов'язання подавати результати досліджень із вивчення застосування ритуксимабу у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з фолікулярною лімфомою та ХЛЛ, а також у дітей віком від народження до < 6 місяців з CD20-позитивною дифузною В-великоклітинною лімфомою. Інформація щодо застосування в дітей наведена в розділі 4.2.

Досвід клінічного застосування при ревматоїдному артриті

Ефективність та безпечність ритуксимабу для полегшення симптомів й ознак ревматоїдного артриту в пацієнтів із неналежною відповіддю на інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП) була продемонстрована в опорному, рандомізованому, контрольованому, подвійному сліпому, багатоцентровому дослідженні (дослідження 1).

У дослідженні 1 оцінювали 517 пацієнтів, у яких не була досягнута належна відповідь на один або декілька видів терапії інгібіторами ФНП або спостерігалася їхня непереносимість. До участі в дослідженні залучалися лише пацієнти, які мали активний ревматоїдний артрит, діагностований за критеріями Американської колегії ревматології (American College of Rheumatology — ACR). Ритуксимаб застосовували у вигляді двох внутрішньовенних (в/в) інфузій з інтервалом у 15 днів. Пацієнти отримували ритуксимаб або плацебо в дозах 2×1000 мг внутрішньовенно в комбінації з метотрексатом (MTX). Усі пацієнти одночасно з переліченими вище засобами отримували преднізон у дозі 60 мг перорально в дні 2–7 та 30 мг у дні 8–14 після першої інфузії. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, у яких була досягнута відповідь за Критеріями Американської колегії ревматології щодо зменшення симптоматики на 20 % (ACR20) на 24-му тижні. Для оцінки віддалених кінцевих точок за пацієнтами проводили подальше спостереження після тижня 24, у тому числі виконували рентгенографічну оцінку на тижні 56 та тижні 104. Протягом цього періоду 81 % пацієнтів, які на початку дослідження були рандомізовані до групи плацебо, отримували ритуксимаб із тижня 24 по тиждень 56 за протоколом відкритого подовженого дослідження.

Дослідження ритуксимабу в пацієнтів з артритом на ранніх стадіях (пацієнтів, які раніше не отримували терапії метотрексатом та пацієнтів, у яких не було досягнуто належної відповіді



на метотрексат, але які ще не отримували інгібіторів ФНП-альфа) досягли своїх первинних кінцевих точок. Ритуксимаб не показаний для цих пацієнтів, оскільки даних щодо безпечності в разі тривалого лікування ритуксимабом, особливо щодо ризику розвитку злоякісних новоутворень та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), поки недостатньо.

Вплив на активність захворювання

Ритуксимаб у комбінації з метотрексатом статистично значущо збільшував частку пацієнтів, які досягли зменшення симптоматики принаймні на 20 % за критеріями ACR, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки метотрексат (таблиця 15). У всіх дослідженнях із розробки препарату користь терапії була аналогічною в різних досліджуваних підгрупах пацієнтів, незалежно від віку, статі, площі поверхні тіла, расової приналежності, кількості попередніх схем терапії або стадії захворювання.

Клінічно та статистично значуще покращання також відмічалось для кожного окремого компоненту відповіді на за критеріями ACR (кількість болісних і набряклих суглобів, загальна оцінка захворювання пацієнтом та лікарем, кількість балів за індексом недієздатності (Health Assessment Questionnaire — HAQ), оцінка болю та рівень С-реактивного білка (мг/дл)).

Таблиця 15. Оцінка клінічної відповіді щодо первинної кінцевої точки в дослідженні 1 (ІТТ-популяція)

	Параметри†	Плацебо + MTX	Ритуксимаб + MTX (2 × 1000 мг)
Дослідження 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Відповідь за критеріями EULAR («добре»/«помірно»)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Середня зміна за шкалою DAS	-0,34	-1,83***

† Результат оцінки параметра на тижні 24.

Статистично значуща відмінність від групи плацебо+MTX щодо первинної часової точки: ***p ≤ 0,0001.

У пацієнтів, які отримували ритуксимаб у комбінації з метотрексатом, спостерігалось статистично значущо більше зниження показника активності захворювання (DAS28), ніж у пацієнтів, які отримували тільки метотрексат (таблиця 15). Так само, добра або помірна відповідь за критеріями Європейської ліги з боротьби з ревматизмом (European League Against Rheumatism — EULAR) була досягнута в статистично значущо більшій кількості пацієнтів із групи, яка отримувала ритуксимаб плюс метотрексат, порівняно з пацієнтами з групи, яка отримувала тільки метотрексат (таблиця 15).

Рентгенографічна оцінка відповіді

Структурні ураження суглобів оцінювали рентгенологічно і виражали як зміну модифікованого Загального рахунку Шарпа (modified Total Sharp Score — mTSS) та його компонентів — бального показника ерозії та бального показника звуження суглобової щілини.

У дослідженні 1, проведеному за участю пацієнтів із неналежною відповіддю на один або декілька інгібіторів ФНП або їхньою непереносимістю, у разі застосування ритуксимабу в комбінації з метотрексатом спостерігалось суттєво нижче рентгенографічне прогресування, ніж у пацієнтів, які спочатку отримували метотрексат, станом на тиждень 56. Із пацієнтів, які спочатку отримували лише метотрексат, ритуксимаб застосовувався у 81 % як препарат спасіння між тижнями 16–24 або під час подовженої фази дослідження — до тижня 56. Більш висока частка пацієнтів, які спочатку отримували комбінацію ритуксимаб/MTX, також не мала прогресування ерозії в межах 56 тижнів (таблиця 16).

Таблиця 16. Рентгенографічні результати через 1 рік терапії (модифікована вибірка всіх пацієнтів, яким призначено лікування [mTSS])

	Плацебо + MTX (n = 184)	Ритуксимаб + MTX 2 × 1000 мг (n = 273)
Дослідження 1		
Середня зміна від вихідного рівня		
Модифікований Загальний рахунок Шарпа	2,30	1,01*
Бальний показник ерозії	1,32	0,60*
Бальний показник звуження суглобової щілини	0,98	0,41**
Частка пацієнтів із відсутністю рентгенографічних змін	46 %	53 %, СНЗ
Частка пацієнтів із відсутністю змін щодо ерозії	52 %	60 %, СНЗ



150 пацієнтів, спочатку рандомізованих до групи плацебо+ТХ у дослідженні 1, отримали принаймні один курс терапії за схемою ритуксимаб+МТХ протягом одного року.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Скорочення: СНЗ — статистично незначуще.

Уповільнення швидкості прогресування ураження суглобів також спостерігалось в довгостроковій перспективі. Рентгенографічний аналіз через 2 роки в дослідженні 1 продемонстрував статистично значуще уповільнення прогресування структурного ураження суглобів у пацієнтів, які отримували ритуксимаб у комбінації з метотрексатом, порівняно з групою метотрексату як монотерапії, а також відсутність прогресування ураження суглобів у статистично значущо більшій частці пацієнтів протягом 2-річного періоду.

Вплив на функціональний статус і якість життя

У пацієнтів, які отримували ритуксимаб, спостерігалось статистично значуще зниження кількості балів за індексом недієздатності (HAQ-DI) та Опитувальником функціональної оцінки терапії хронічного захворювання в частині «Втомлюваність» (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — FACIT-Fatigue) порівняно з пацієнтами, які отримували тільки метотрексат. Частка пацієнтів, у яких спостерігалась мінімальна клінічно важлива різниця (MCID) за індексом недієздатності HAQ-DI (визначається як індивідуальне зниження загальної кількості балів на величину $> 0,22$), також була вищою в групі, яка отримувала ритуксимаб, ніж у групі, яка отримувала тільки метотрексат (таблиця 17).

Також було продемонстровано суттєве покращання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, про що свідчило статистично значуще покращання бальних показників як фізичного компонента здоров'я (physical health score — PHS), так і психічного компонента здоров'я (mental health score — MHS), оцінюваного за Неспецифічним опитувальником якості життя пацієнта (SF-36). Крім того, статистично значущо більша частка пацієнтів досягла MCID за цими показниками (таблиця 17).

Таблиця 17. Функціональний статус і результати оцінки якості життя на тижні 24 в дослідженні 1

Параметри†	Плацебо + МТХ	Ритуксимаб + МТХ (2 × 1000 мг)
Середня зміна за HAQ-DI	n = 201 0,1	n = 298 -0,4***
% пацієнтів, які досягли MCID за індексом HAQ-DI	20 %	51 %
Середня зміна за FACIT-T	-0,5	-9,1***
Середня зміна за показниками фізичного компонента здоров'я опитувальника SF-36	n = 197 0,9	n = 294 5,8***
% пацієнтів, які досягли MCID за показниками фізичного компонента здоров'я опитувальника SF-36	13 %	48 %***
Середня зміна за показниками психічного компонента здоров'я опитувальника SF-36	1,3	4,7**
% пацієнтів, які досягли MCID за показниками психічного компонента здоров'я опитувальника SF-36	20 %	38 %*

† Результат оцінки параметра на тижні 24.

Статистично значуща відмінність від групи плацебо в первинній часовій точці: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p \leq 0,0001$.

MCID за індексом HAQ-DI $\geq 0,22$; MCID за опитувальником SF-36 в частині фізичного здоров'я $> 5,42$; MCID за опитувальником SF-36 в частині психічного здоров'я $> 6,33$.

Ефективність у серопозитивних пацієнтів з аутоантитілами (РФ та/або АЦЦП)

У пацієнтів, серопозитивних до ревматоїдного фактора (РФ) та/або антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), які отримували терапію ритуксимабом у комбінації з метотрексатом, спостерігалась біль виражена відповідь порівняно з пацієнтами без антитіл до цих сполук.

Результати оцінки ефективності в пацієнтів, які отримували ритуксимаб, аналізували з урахуванням наявності/відсутності аутоантитіл до початку терапії. На тижні 24 у пацієнтів, які на вихідному рівні були серопозитивними до РФ та/або АЦЦП, була статистично значущо більш висока ймовірність досягнення зменшення симптоматики на 20 % та 50 % (ACR20 та 50) порівняно із серонегативними пацієнтами ($p = 0,0312$ та $p = 0,0096$) (таблиця 18). Ці результати були підтверджені й на тижні 48: наявність аутоантитіл у сироватці крові також суттєво збільшувала ймовірність досягнення зменшення симптоматики на 70 % (ACR70). На тижні 48 у серопозитивних пацієнтів було у 2–3 рази більше шансів досягти відповіді за критеріями АСК порівняно із серонегативними пацієнтами. У серопозитивних пацієнтів також спостерігалось набагато більш виражене зниження індексу активності захворювання за шкалою DAS28 у частині швидкості зсідання еритроцитів (DAS28-ESR) порівняно із серонегативними пацієнтами (рисунки 1).

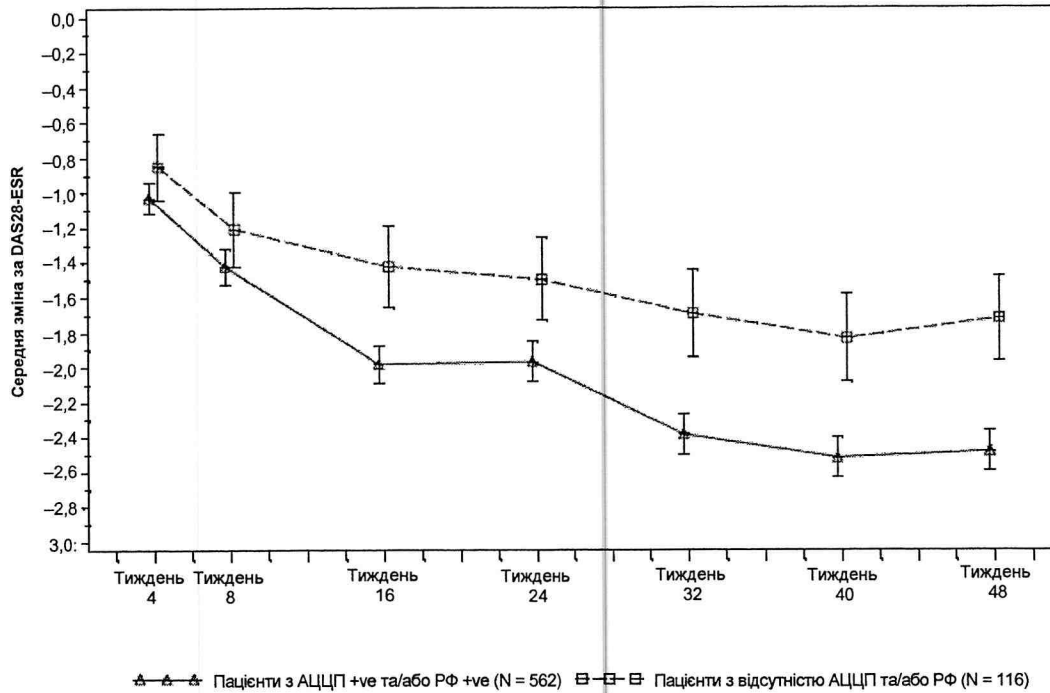


Таблиця 18. Резюме даних щодо ефективності в залежності від наявності/відсутності аутоантитіл на вихідному рівні

	Тиждень 24		Тиждень 48	
	Серопозитивні (n = 514)	Серонегативні (n = 106)	Серопозитивні (n = 506)	Серонегативні (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
Відповідь за критеріями	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Середня зміна за DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Рівні значущості визначалися як: * p < 0,05; ** p < 0,001; *** p < 0,0001.

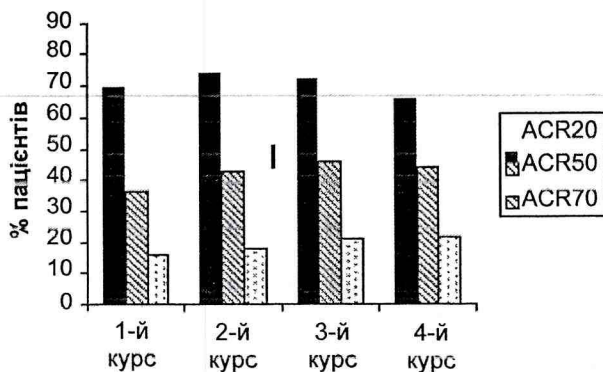
Рисунок 1. Зміна індексу активності захворювання за шкалою DAS28-ESR від вихідного рівня в залежності від наявності/відсутності аутоантитіл на вихідному рівні



Довгострокова ефективність у разі терапії багаторазовими курсами

Терапія ритуксимабом у комбінації з метотрексатом протягом декількох курсів призводила до стійкого зменшення клінічних ознак і симптомів ревматоїдного артриту (РА), на що вказували відповіді за критеріями ACR, DAS28-ESR та EULAR у всіх досліджуваних популяціях пацієнтів (рисунок 2). Спостерігалось стійке покращання функціонального статусу, як було показано за індексом HAQ-DI, та збільшення частки пацієнтів, які досягли MCID за індексом HAQ-DI.

Рисунок 2. Відповідь за критеріями ACR, за даними 4 курсів терапії (оцінювана через 24 тижні після кожного курсу (для кожного пацієнта, у рамках одного візиту)), у пацієнтів із неналежною відповіддю на інгібітори ФНП (n = 146)



Зміни з боку результатів клінічних лабораторних аналізів

У клінічних дослідженнях після терапії ритуксимабом позитивний результат у тесті на ADA був отриманий загалом у 392/3095 (12,7 %) пацієнтів із ревматоїдним артритом. Поява ADA не супроводжувалася погіршенням клінічного перебігу захворювання або підвищенням ризику реакцій на подальші інфузії в більшості пацієнтів. Наявність ADA може бути асоційована з посиленням інфузійних або алергічних реакцій після другої інфузії подальших курсів.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів звільнило заявника від зобов'язання подавати результати досліджень із вивчення застосування ритуксимабу у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з аутоімунним артритом. Інформація щодо застосування в дітей наведена в розділі 4.2.

Досвід клінічного застосування з приводу гранулематозу з поліангіїтом (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА)

Індукція ремісії в дорослих

У дослідженні 1 ГПА/МПА всього 197 пацієнтів віком 15 років і старше з тяжким активним ГПА (75 %) та МПА (24 %) були включені та проліковані в рандомізованому, подвійному сліпому, багатоцентровому дослідженні з активним препаратом порівняння для підтвердження не меншої ефективності досліджуваного препарату.

Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 для отримання перорального циклофосфаміду щодня (2 мг/кг/добу) протягом 3–6 місяців або ритуксимабу (375 мг/м²) один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Усі пацієнти в групі циклофосфаміду отримували підтримуючу терапію азатиоприном під час періоду подальшого спостереження. Пацієнти в обох групах отримували метилпреднізолон у дозі 1000 мг на добу імпульсно внутрішньовенно (в/в) (або інший глюкокортикоїд в еквівалентній дозі) протягом 1–3 днів із подальшим застосуванням перорального преднізону (1 мг/кг/добу, доза не повинна була перевищувати 80 мг/добу). Поступове зниження дози преднізону мало завершитися через 6 місяців після початку застосування досліджуваної терапії.

Первинним критерієм результату було досягнення повної ремісії через 6 місяців, яка визначалася як 0 балів за Бірмінгемським індексом активності васкуліту (Birmingham Vasculitis Activity Score — BVAS) для гранулематозу Вегенера (BVAS/WG) і повне припинення терапії глюкокортикоїдами. Попередньо визначене граничне значення різниці в ефективності порівнюваних лікарських засобів для доведення не меншої ефективності досліджуваного препарату становила 20 %. Дослідження продемонструвало не меншу ефективність ритуксимабу порівняно з циклофосфамідом щодо досягнення повної ремісії через 6 місяців (таблиця 19).

Досліджуваний лікарський засіб був ефективним як у пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням, так і в пацієнтів із рецидивним захворюванням (таблиця 20).

Таблиця 19. Відсоток дорослих пацієнтів, у яких була досягнута повна ремісія через 6 місяців (вибірка всіх пацієнтів, яким призначено лікування*)

	Ритуксимаб (n = 99)	Циклофосфамід (n = 98)	Різниця в ефективності терапії (ритуксимаб — циклофосфамід)
Частота	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^б ДІ (– 3,2 %; 24,3 %) ^а
– ДІ — довірчий інтервал. – * Умвна підстановка даних за найгіршим сценарієм. ^а Не менша ефективність вважалася доведеною, оскільки нижнє граничне значення (– 3,2 %) було вищим, ніж попередньо визначене граничне значення різниці в ефективності (– 20 %). ^б 95,1 % довірчий інтервал відображає додаткові 0,001 альфа для врахування проміжного аналізу ефективності.			

Таблиця 20. Повна ремісія через 6 місяців із розбивкою за стадіями захворювання

	Ритуксимаб	Циклофосфамід	Різниця (95% ДІ)
Усі пацієнти	n = 99	n = 98	
Уперше діагностоване	n = 48	n = 48	



Рецидивне захворювання	n = 51	n = 50	
Повна ремісія			
Усі пацієнти	63,6 %	53,1 %	10,6 % (- 3,2; 24,3)
Уперше діагностоване	60,4 %	64,6 %	- 4,2 % (- 23,6; 15,3)
Рецидивне захворювання	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Для пацієнтів із відсутніми даними застосовується підстановка за найгіршим сценарієм.

Повна ремісія через 12 та 18 місяців

У групі ритуксимабу 48 % пацієнтів досягли повної ремісії через 12 місяців, а 39 % пацієнтів досягли повної ремісії через 18 місяців. Серед пацієнтів, які отримували циклофосфамід (з подальшим застосуванням азатиоприну для закріплення повної ремісії), 39 % пацієнтів досягли повної ремісії через 12 місяців, а 33 % пацієнтів досягли повної ремісії через 18 місяців. За період часу з 12-го по 18-й місяць у групі ритуксимабу спостерігалось 8 рецидивів порівняно з чотирма рецидивами в групі циклофосфаміду.

Лабораторні аналізи

Загалом у 23/99 (23 %) пацієнтів у дослідженні індукції ремісії, які отримували ритуксимаб, був отриманий позитивний результат тесту на ADA в часовій точці через 18 місяців. Під час скринінгу в жодного з 99 пацієнтів, яким було призначено ритуксимаб, ADA не спостерігалось. Очевидного тренду або негативного впливу утворення ADA на безпечність і ефективність препарату в дослідженні індукції ремісії не спостерігалось.

Підтримуюча терапія в дорослих

Загалом 117 пацієнтів (88 з гранулематозом із поліангіїтом [ГПА], 24 з мікроскопічним поліангіїтом [МПА] та 5 із обмеженим нирками ANCA-асоційованим васкулітом) у стадії ремісії захворювання були рандомізовані для отримання азатиоприну (59 пацієнтів) або ритуксимабу (58 пацієнтів) у проспективному, багатоцентровому, контрольованому, відкритому дослідженні. До дослідження включали пацієнтів віком від 21 до 75 років, які мали вперше діагностоване або рецидивне захворювання на стадії повної ремісії після комбінованої терапії глюкокортикоїдами та імпульсним циклофосфамідом. У більшості пацієнтів були виявлені ANCA на момент діагностування або під час перебігу захворювання; був гістологічно підтверджений некротизуючий дрібносудинний васкуліт із клінічним фенотипом ГПА чи МПА або обмежений нирками ANCA-асоційований васкуліт; або обидва ці стани.

Ремісійно-індукційна терапія включала преднізолон в/в, призначений на розсуд дослідника, якому в деяких пацієнтів передував імпульсний метилпреднізолон і імпульсний циклофосфамід до досягнення ремісії через 4–6 місяців. На той момент і в межах максимум 1 місяця після останньої імпульсної дози циклофосфаміду пацієнтів було рандомізовано на групи для отримання ритуксимабу (дві в/в інфузії по 500 мг з інтервалом між ними два тижні (день 1 та день 15), а потім 500 мг в/в кожні 6 місяців протягом 18 місяців) або азатиоприну (застосовуваного перорально в дозі 2 мг/кг/добу протягом 12 місяців, після чого в дозі 1,5 мг/кг/добу протягом 6 місяців і, нарешті, 1 мг/кг/добу протягом 4 місяців [терапію припиняли після цього періоду у 22 місяці]). Дозу преднізону поступово зменшували, а потім підтримували терапію низькими дозами (приблизно 5 мг на добу) протягом принаймні 18 місяців після рандомізації. Рішення про поступове зменшення дози преднізону та рішення про припинення терапії преднізоном після 18 місяців приймав дослідник.

За всіма пацієнтами проводили подальше спостереження до місяця 28 (10 або 6 місяців відповідно після останньої інфузії ритуксимабу або останньої дози азатиоприну). Усім пацієнтам, у яких кількість CD4+ Т-лімфоцитів становила менше 250 клітин на кубічний міліметр, була необхідна профілактика пневмоцистної пневмонії, викликаного *Pneumocystis jirovecii*.

Основним критерієм результату була частота значних рецидивів через 28 місяців.

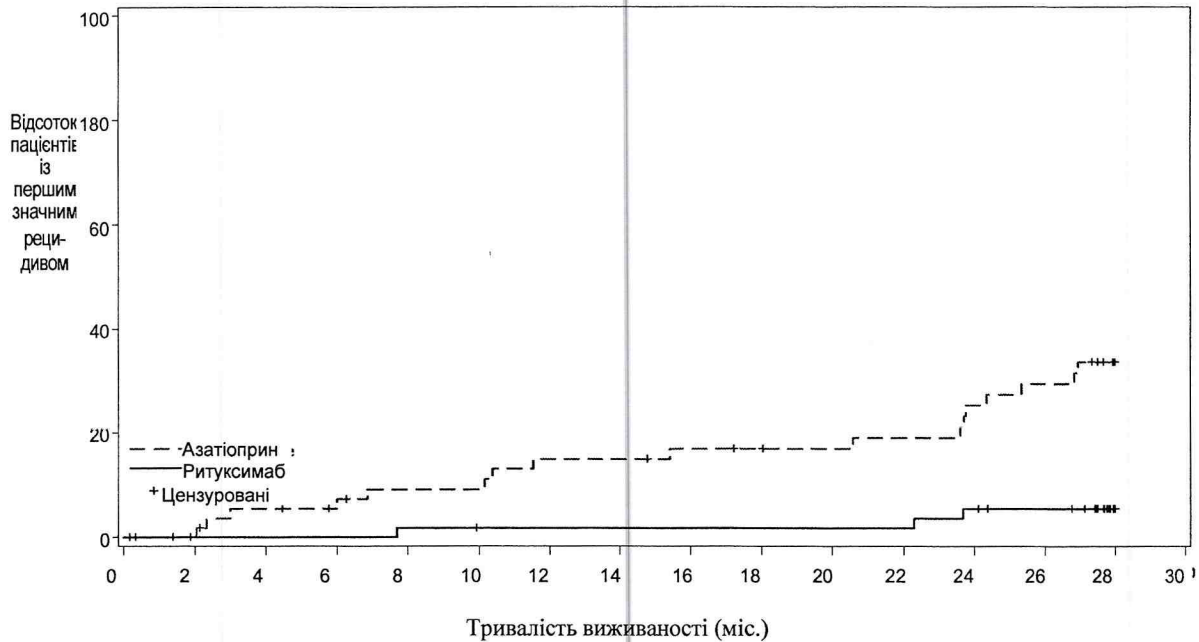
Результати

На 28-му місяці значний рецидив (визначався як повторна поява клінічних та/або лабораторних ознак активності васкуліту ([індекс BVAS] > 0), що може призвести до органної недостатності чи ураження або може бути небезпечним для життя) виникав у 3 пацієнтів (5 %) у групі ритуксимабу та в 17 пацієнтів (29 %) у групі азатиоприну ($p = 0,0007$). Незначні рецидиви (які не загрожують життю та не супроводжуються серйозним ураженням органів) спостерігалися в семи пацієнтів у групі ритуксимабу (12 %) та восьми пацієнтів у групі азатиоприну (14 %).



Криві кумулятивної частоти виникнення продемонстрували, що час до першого значного рецидиву був більшим у пацієнтів у групі ритуксимабу, починаючи з 2-го місяця, і ця тенденція зберігалася до 28-го місяця (рисунок 3).

Рисунок 3. Кумулятивна частота виникнення першого значного рецидиву з часом



Кількість осіб зі значним рецидивом															
Азатиоприн	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Ритуксимаб	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Кількість учасників у групі ризику															
Азатиоприн	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Ритуксимаб	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Примітка. Пацієнти були цензуровані, якщо станом на часову точку 28 місяців у них не спостерігалось жодних подій.

Лабораторні аналізи

Загалом у 6/34 (18 %) пацієнтів, які отримували ритуксимаб у рамках клінічного дослідження підтримуючої терапії, утворювалися ADA. Очевидного тренду або негативного впливу утворення ADA на безпечність і ефективність препарату в дослідженні підтримуючої терапії не спостерігалось.

Діти

Гранулематоз із поліангітом (ГПА) і мікроскопічний поліангіт (МПА)

Дослідження WA25615 (PePRS) було багатоцентровим відкритим неконтрольованим дослідженням з однією групою за участі 25 дітей (від ≥ 2 до < 18 років) з тяжкою формою активного ГПА або МПА. Медіанний вік пацієнтів у дослідженні становив 14 років (діапазон: 6–17 років). Більшість пацієнтів (20 із 25 [80 %]) були жіночої статі. Загалом на початковому рівні у 19 пацієнтів (76 %) був ГПА і в 6 пацієнтів (24 %) був МПА. У 18 пацієнтів (72 %) на момент включення в дослідження було вперше діагностоване захворювання (13 пацієнтів з ГПА та 5 пацієнтів з МПА), і в 7 пацієнтів було рецидивне захворювання (6 пацієнтів з ГПА та 1 пацієнт з МПА).

Дизайн дослідження включав початковий 6-місячний етап індукції ремісії та подальше спостереження тривалістю не менше 18 місяців, загалом щонайбільше до 54 місяців (4,5 роки). Пацієнти мали отримати мінімум 3 дози метилпреднізолону в/в (30 мг/кг/добу, але не більше 1 г/добу) до першої в/в інфузії ритуксимабу. За наявності клінічних показань могли бути застосовані додаткові добові дози (максимум три) метилпреднізолону в/в. Схема індукції ремісії включала чотири щотижневі в/в інфузії ритуксимабу один раз на тиждень у дозі



375 мг/м² ППТ у дні 1, 8, 15 і 22 дослідження в комбінації з преднізолоном або преднізоном перорально в дозі 1 мг/кг/добу (максимум 60 мг/добу) з поступовим зменшенням дози до мінімуму 0,2 мг/кг/добу (максимум 10 мг/добу) до місяця 6. Після етапу індукції ремісії пацієнти могли на розсуд дослідника отримувати подальші інфузії ритуксимабу протягом місяця 6 або пізніше з метою підтримання ремісії за індексом активності васкуліту в дітей (Paediatric Vasculitis Activity Score — PVAS) і контролю активності захворювання (включно з прогресуванням або загостренням) або з метою досягнення першої ремісії.

Усі 25 пацієнтів отримали всі чотири щотижневі в/в інфузії протягом 6-місячного етапу індукції ремісії. Загалом 24 з 25 пацієнтів завершили період подальшого спостереження тривалістю щонайменше 18 місяців.

Цілі цього дослідження включали оцінку безпеки, параметрів фармакокінетики та ефективності ритуксимабу під час застосування в дітей з ГПА та МПА (віком від ≥ 2 до < 18 років). Цілі дослідження щодо ефективності були пошуковими, і в цілому їх оцінювали за допомогою індексу активності васкуліту в дітей (PVAS) (таблиця 21).

Кумулятивна доза глюкокортикоїдів (в/в та перорально) до місяця 6

Двадцять чотири з 25 пацієнтів (96 %) у дослідженні WA25615 досягли поступового зменшення дози пероральних глюкокортикоїдів до 0,2 мг/кг/добу (або не більше ніж 10 мг/добу, залежно від того, що менше) до місяця 6 під час передбаченого протоколом зменшення дози пероральних стероїдів.

Спостерігалось зменшення медіани загальної дози пероральних глюкокортикоїдів з тижня 1 (медіана — 45 мг в еквіваленті преднізону [міжквартильний розмах: 35–60]) до місяця 6 (медіана — 7,5 мг [міжквартильний розмах: 4–10]), яке в подальшому зберігалось в місяці 12 (медіана — 5 мг [міжквартильний розмах: 2–10]) і в місяці 18 (медіана — 5 мг [міжквартильний розмах: 1–5]).

Подальше лікування

Протягом загального періоду дослідження пацієнти отримали від 4 до 28 інфузій ритуксимабу (до 4,5 років [53,8 місяців]). Пацієнти отримували до 4 інфузій ритуксимабу в дозі 375 мг/м² приблизно кожні 6 місяців на розсуд дослідника. Загалом 17 із 20 пацієнтів (68 %) отримали додаткове лікування ритуксимабом протягом місяця 6 або пізніше до загального завершення дослідження; 14 із цих 17 пацієнтів отримали додаткове лікування ритуксимабом в період від місяця 6 до місяця 18.

Таблиця 21. Дослідження WA25615 (PePRS): ремісія за індексом PVAS через 1, 2, 4, 6, 12 і 18 місяців

Візит у дослідженні	Кількість пацієнтів, які відповіли на терапію та досягли ремісії за індексом PVAS* (частота відповіді [%])	95 % ДІ ^a
	n = 25	
Місяць 1	0	0,0 %, 13,7 %
Місяць 2	1 (4,0 %)	0,1 %, 20,4 %
Місяць 4	5 (20,0 %)	6,8 %, 40,7 %
Місяць 6	13 (52,0 %)	31,3 %, 72,2 %
Місяць 12	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
Місяць 18	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %

* Оцінка 0 за PVAS і досягнуто зменшення дози глюкокортикоїдів до 0,2 мг/кг/добу (або 10 мг/добу, залежно від того, що менше) на момент оцінки.



^a Результати оцінки ефективності є пошуковими, і для цих кінцевих точок формальне статистичне тестування не виконувалося.
Терапія ритуксимабом (4 інфузії в дозі 375 мг/м²) до 6-го місяця була однаковою для всіх пацієнтів. Подальше лікування після 6-го місяця проводилося на розсуд дослідника.

Лабораторні аналізи

Загалом у 4 з 25 пацієнтів (16 %) утворилися ADA протягом загального періоду дослідження. Обмежені дані свідчать про відсутність трендів щодо побічних реакцій, зареєстрованих у пацієнтів з ADA.

Очевидного тренду або негативного впливу утворення ADA на безпечність або ефективність препарату в клінічних дослідженнях за участі дітей з ГПА та МПА не спостерігалось.

Європейське агентство з лікарських засобів звільнило заявника від зобов'язання подавати результати досліджень із вивчення застосування ритуксимабу в популяції пацієнтів дитячого віку < 2 років з тяжкою формою активного ГПА або МПА. Інформацію щодо застосування в дітей наведено в розділі 4.2.

Досвід клінічного застосування в разі пухирчатки звичайної

Дослідження 1 ПЗ (дослідження ML22196)

У цьому рандомізованому, відкритому, контрольованому, багаточетровому дослідженні оцінювали ефективність і безпечність ритуксимабу в комбінації з короткочасною низько-дозовою терапією глюкокортикоїдами (преднізоном) у пацієнтів з уперше діагностованою пухирчаткою (74 з пухирчаткою звичайною, [ПЗ] та 16 з пухирчаткою ексфолювативною, [ПЕ]) помірного та тяжкого ступеня тяжкості. Пацієнти були віком від 19 до 79 років і раніше не отримували терапії з приводу пухирчатки. У популяції осіб із ПЗ у 5 (13 %) пацієнтів у групі ритуксимабу та в 3 (8 %) пацієнтів у групі стандартної терапії преднізоном було захворювання помірного ступеня тяжкості, а в 33 (87 %) пацієнтів у групі ритуксимабу та в 33 (92 %) пацієнтів у групі стандартної дози преднізону було тяжке захворювання відповідно до критеріїв ступенів тяжкості захворювання, визначених Харманом (Harman).

Пацієнти були стратифіковані за ступенем тяжкості захворювання (помірний або тяжкий) та рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 для отримання ритуксимабу та низької дози преднізону або стандартної дози преднізону. Пацієнти, рандомізовані до групи ритуксимабу, отримували початкову внутрішньовенну інфузію 1000 мг ритуксимабу в день 1 дослідження в поєднанні з дозою 0,5 мг/кг/добу перорального преднізону, яку зменшували протягом 3 місяців — якщо в них було захворювання помірного ступеня або в поєднанні з дозою 1 мг/кг/добу перорального преднізону, яку зменшували протягом 6 місяців — якщо в них було захворювання тяжкого ступеня, а другу внутрішньовенну інфузію ритуксимабу 1000 мг виконували в день 15 дослідження. Підтримуючі інфузії ритуксимабу 500 мг застосовували через 12 та 18 місяців. Пацієнти, рандомізовані до групи стандартної дози преднізону, отримували початкову дозу 1 мг/кг/добу перорального преднізону, яку зменшували протягом 12 місяців, якщо в них було захворювання помірного ступеня, або початкову дозу 1,5 мг/кг/добу перорального преднізону, яку зменшували протягом 18 місяців, якщо в них було захворювання тяжкого ступеня. Пацієнти в групі ритуксимабу, у яких виникав рецидив, могли отримати додаткову інфузію 1000 мг ритуксимабу в комбінації з преднізоном у раніше застосовуваній або збільшеній дозі. Інфузії для підтримуючої терапії та лікування рецидиву виконували не раніше ніж через 16 тижнів після попередньої інфузії.

Первинною метою дослідження була повна ремісія (повна епітеліалізація та відсутність нових та/або встановлених вогнищ уражень) на 24-му місяці без застосування терапії преднізоном протягом двох місяців і більше (повна ремісія без терапії [ПРбезТ] \geq 2 місяців).

Результати дослідження 1 ПЗ

Дослідження продемонструвало статистично значущі результати переваги комбінації ритуксимабу та низької дози преднізону порівняно зі стандартною дозою преднізону щодо досягнення ПРбезТ \geq 2 місяців через 24 місяці в пацієнтів із ПЗ (див. таблицю 22).



Таблиця 22. Відсоток пацієнтів із ПЗ, які досягли повної ремісії без терапії кортикостероїдами протягом двох місяців і більше через 24 місяці (популяція всіх пацієнтів із ЗП, яким призначено лікування)

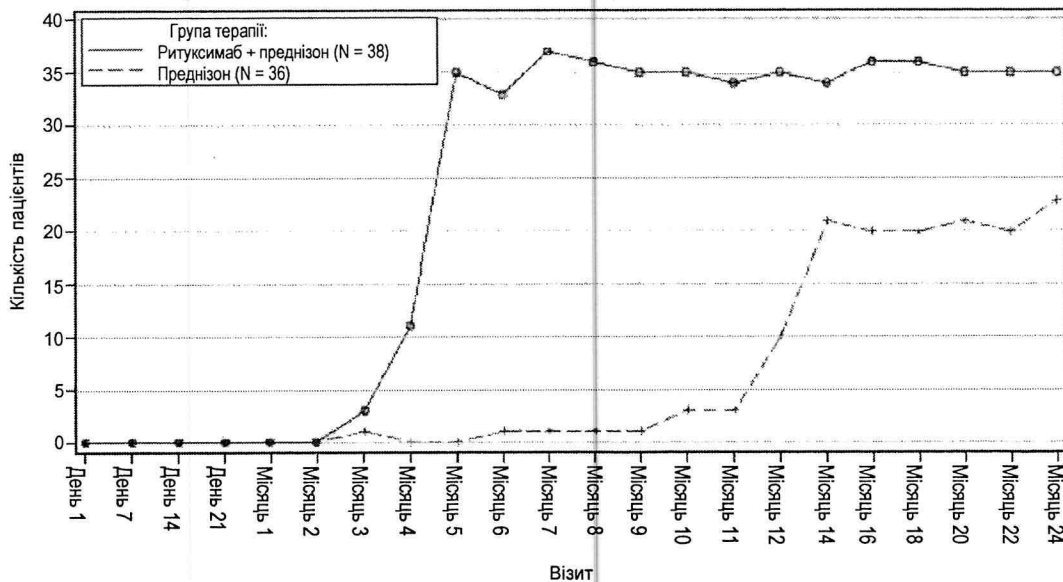
	Ритуксимаб + Преднізон N = 38	Преднізон N = 36	Значення р ^a	95 % ДІ ^b
Кількість пацієнтів із відповіддю (частота відповіді [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4; 76,5)

^a р-значення отримано на основі точного критерію Фішера з корекцією під час визначення р-значення.

^b 95 % довірчий інтервал був скоригований за інтервалом Ньюкомба.

Кількість пацієнтів у групі ритуксимабу плюс низькі дози преднізону, яким вдалося припинити застосування преднізону або зменшити його дозу до мінімальної (10 мг або менше преднізону на добу) порівняно з такою кількістю пацієнтів у групі стандартних доз преднізону, досягнутою в межах 24-місячного періоду терапії, вказує на стероїдозберігаючий ефект ритуксимабу (рисунок 4).

Рисунок 4. Кількість пацієнтів, які з часом припиняли приймати кортикостероїди або приймали лише мінімальні дози (≤ 10 мг/добу)



Апостеріорні ретроспективні лабораторні аналізи

Загалом у 19/34 (56 %) пацієнтів із ПЗ, які отримували ритуксимаб, на 18-му місяці дослідження були виявлені ADA. Клінічна значущість утворення ADA у пацієнтів із ПЗ, які отримували ритуксимаб, невідома.

Дослідження 2 ПЗ (дослідження WA29330)

У рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з активним препаратом порівняння та подвійною імітацією оцінювали ефективність і безпеку ритуксимабу порівняно з мікофенолату мофетиліом (MMF) у пацієнтів із ПЗ від помірного до тяжкого ступеня, які отримували перорально 60–120 мг/добу преднізону або його еквіваленту (1,0–1,5 мг/кг/добу) на момент включення в дослідження з поступовим зменшенням дози до 60 або 80 мг/добу до дня 1. У пацієнтів був підтверджений діагноз ПЗ, поставлений протягом попередніх 24 місяців, і ознаки захворювання від помірного до тяжкого ступеня (що визначалися як загальна оцінка активності ≥ 15 за індексом площі ураження пухирчаткового (Pemphigus Disease Area Index — PDAI)).



Сто тридцять п'ять пацієнтів рандомізували для отримання або ритуксимабу в дозі 1000 мг у день 1, день 15, на тижні 24 та тижні 26, або MMF перорально в дозі 2 г/добу протягом 52 тижнів у комбінації з преднізоном перорально в дозі 60 або 80 мг з метою поступового зменшення дози преднізону до 0 мг/добу до тижня 24.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності в цьому дослідженні було порівняння ефективності ритуксимабу та MMF на тижні 52 щодо досягнення стійкої повної ремісії, яка визначалася як досягнення загоєння уражень і відсутність нових активних уражень (тобто оцінка активності 0 за індексом PDAI) на фоні застосування 0 мг/добу преднізону або еквіваленту, а також збереження цієї відповіді протягом щонайменше 16 тижнів поспіль протягом 52-тижневого періоду терапії.

Результати дослідження 2 ПЗ

Дослідження продемонструвало перевагу ритуксимабу порівняно з MMF у комбінації з курсом пероральних кортикостероїдів із поступовим зменшенням дози щодо досягнення в пацієнтів із ПЗ повної ремісії без терапії кортикостероїдами тривалістю ≥ 16 тижнів через 52 тижні (таблиця 23). У більшості пацієнтів у популяції mITT було вперше діагностоване захворювання (74 %), і в 26 % пацієнтів було давнє захворювання (тривалість захворювання ≥ 6 місяців, і пацієнти отримували попередню терапію з приводу ПЗ).

Таблиця 23. Відсоток пацієнтів із ПЗ, які досягли стійкої повної ремісії без терапії кортикостероїдами протягом 16 тижнів і більше через 52 тижні (модифікована популяція пацієнтів із ЗП, яким призначено лікування)

	Ритуксимаб (N = 62)	MMF (N = 63)	Різниця (95 % ДІ)	p- значення
Кількість пацієнтів із відповіддю (частота відповіді [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Пацієнти з уперше діагностованим захворюванням	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Пацієнти з давнім захворюванням	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		

MMF — мікофенолату мофетил. ДІ — довірчий інтервал.

Пацієнти з уперше діагностованим захворюванням — пацієнти, у яких тривалість захворювання становить < 6 місяців або які раніше не отримували лікування з приводу ПЗ.

Пацієнти з давнім захворюванням — пацієнти, у яких тривалість захворювання становить ≥ 6 місяців і які раніше отримували лікування з приводу ПЗ.

Для р-значення застосовували критерій Кохрана — Мантеля — Гензеля.

Аналіз усіх вторинних параметрів (включно з кумулятивною дозою пероральних кортикостероїдів, загальною кількістю загострень захворювання та зміною пов'язаної зі здоров'ям якості життя, яку вимірювали за допомогою дерматологічного індексу якості життя (Dermatology Life Quality Index)) підтвердив статистично значущі результати застосування ритуксимабу порівняно з MMF. Тестування вторинних кінцевих точок виконували з контролем множинних порівнянь.

Застосування глюкокортикоїдів

У пацієнтів, які отримували ритуксимаб, кумулятивна доза пероральних кортикостероїдів була значно нижчою. Медіана (мінімум, максимум) кумулятивна доза преднізону на 52-му тижні в групі ритуксимабу становила 2775 мг (450, 22 180) порівняно з дозою 4005 мг (900, 19 920) у групі MMF ($p = 0,0005$).

Загострення захворювання

У пацієнтів, які отримували ритуксимаб, загальна кількість загострень захворювання була значно нижчою порівняно з пацієнтами, які отримували MMF (6 порівняно з 44, $p < 0,0001$), і кількість пацієнтів, у яких відбулося щонайменше одне загострення, також була нижчою (8,1 % порівняно з 41,3 %).

Лабораторні аналізи

До 52-го тижня загалом для 20 із 63 (31,7 %) пацієнтів із ПЗ, які отримували ритуксимаб, був отриманий позитивний результат тесту на ADA (у 19 з них утворення антитіл було індуковане терапією, у 1 — посилене терапією). Очевидного негативного впливу утворення ADA на безпечність і ефективність препарату в дослідженні 2 ПЗ не спостерігалось.

5.2 Фармакокінетика

Неходжкінська лімфома в дорослих

Згідно з результатами популяційного фармакокінетичного аналізу у 298 пацієнтів із НХЛ, які отримували одну чи декілька інфузій ритуксимабу як монотерапії або в комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР (застосовувані дози ритуксимабу становили від 100 до 500 мг/м²), типові популяційні значення неспецифічного кліренсу (CL₁), специфічного кліренсу (CL₂), на яке ймовірно, впливала кількість В-клітин або пухлинне навантаження, та об'єму розподілу в центральному компартменті (V₁) становили 0,14 л/добу, 0,59 л/добу та 2,7 л відповідно. Оцінний медіанний кінцевий період напіввиведення ритуксимабу становив 22 дні (діапазон від 6,1 до 52 днів). Вихідний рівень CD19-позитивних клітин та розмір вимірюваних пухлинних уражень сприяв деякій мінливості CL₂ ритуксимабу, за даними для 161 пацієнта, які отримували ритуксимаб у дозі 375 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії, загалом 4 дози з інтервалами в один тиждень. У пацієнтів із більш високою кількістю CD19-позитивних клітин або з пухлинними ураженнями спостерігалися більш високі значення CL₂. Однак навіть після поправок на кількість CD19-позитивних клітин та розмір пухлинних уражень міжіндивідуальна мінливість значень CL₂ залишалася досить високою. Значення V₁ варіювали в залежності від площі поверхні тіла (ППТ) та застосування хіміотерапії СНОР. Ця мінливість значень V₁ (27,1 % та 19,0 %), що була зумовлена тією чи іншою мірою широким діапазоном значень ППТ (від 1,53 до 2,32 м²) та одночасним застосуванням хіміотерапії СНОР відповідно, була порівняно низькою. Вік, стать та функціональний статус за критеріями ВООЗ не впливали на фармакокінетику ритуксимабу. Цей аналіз дає змогу припустити, що коригування дози ритуксимабу з урахуванням будь-якої з досліджених змінних, імовірно, не дасть змогу суттєво зрівноважити його фармакокінетичну мінливість.

У разі застосування ритуксимабу у вигляді внутрішньовенної інфузії в дозі 375 мг/м² з тижневими інтервалами, загалом 4 дози, у 203 пацієнтів із НХЛ, які раніше не отримували ритуксимаб, середнє значення C_{max} після четвертої інфузії становило 486 мкг/мл (діапазон 77,5–996,6 мкг/мл). Ритуксимаб виявляли в сироватці крові в пацієнтів через 3–6 місяців після останнього застосування препарату.

Після застосування ритуксимабу в дозі 375 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії з тижневими інтервалами, загалом 8 доз, у 37 пацієнтів із НХЛ середнє значення C_{max} збільшувалося з кожною подальшою інфузією, варіюючи від середнього значення 243 мкг/мл (діапазон 16–582 мкг/мл) після першої інфузії до 550 мкг/мл (діапазон: 171–1177 мкг/мл) після восьмої інфузії.

Фармакокінетичний профіль ритуксимабу в разі застосування у вигляді 6 інфузій по 375 мг/м² у комбінації із 6 циклами хіміотерапії СНОР був аналогічним до профілю, що спостерігався для ритуксимабу як монотерапії.

ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ у дітей

У клінічному дослідженні, у якому вивчали ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ у дітей, фармакокінетику дослідили в підгрупі з 35 пацієнтів віком від 3 років і старше. Фармакокінетика була порівнянною у двох вікових групах (від ≥ 3 до < 12 років та від ≥ 12 до < 18 років). Після двох в/в інфузій ритуксимабу в дозі 375 мг/м² в кожному з двох циклів індукційної терапії (циклі 1 та 2) з подальшим введенням однієї в/в інфузії ритуксимабу в дозі 375 мг/м² в кожному з циклів консолідувальної терапії (циклі 3 та 4) максимальна концентрація була найвищою після четвертої інфузії (під час циклу 2): середнє геометричне становило 347 мкг/мл. Після цього середні геометричні значення максимальної концентрації були нижчими (цикл 4: 247 мкг/мл). За цього режиму дозування підтримувався залишковий рівень (середні геометричні значення:



41,8 мкг/мл (перед введенням під час циклу 2; після 1 циклу), 67,7 мкг/мл (перед введенням під час циклу 3, після 2 циклів) і 58,5 мкг/мл (перед введенням під час циклу 4, після 3 циклів)). Медіанний період напіввиведення в дітей віком від 3 років і старше становив 26 днів.

Фармакокінетичні характеристики ритуксимабу в дітей з ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ були подібними до фармакокінетики в дорослих пацієнтів з НХЛ.

Дані щодо фармакокінетики у віковій групі від ≥ 6 місяців до < 3 років відсутні, проте прогноз на підставі популяційного аналізу фармакокінетики підтверджує порівнянню системну експозицію (AUC , C_{trough}) у цій віковій групі порівняно з групою віком ≥ 3 років (таблиця 24). Менший розмір пухлини на вихідному рівні пов'язаний з більшою експозицією через менший залежний від часу кліренс, проте різні значення системної експозиції залежно від різного розміру пухлини залишаються в діапазоні ефективної експозиції з прийнятним профілем безпеки.

Таблиця 24. Прогнозовані параметри фармакокінетики після застосування схеми дозування ритуксимабу в дітей з ДВКЛ/ЛБ/ГЛБ/БПЛ

Вікова група	Від ≥ 6 міс. до < 3 років	Від ≥ 3 до < 12 років	Від ≥ 12 до < 18 років
C_{trough} (МКГ/МЛ)	47,5 (0,01–179)	51,4 (0,00–182)	44,1 (0,00–149)
AUC_{1-4} цикли (МКГ*ДОБУ/МЛ)	13 501 (278–31 070)	11 609 (135–31 157)	11 467 (110–27 066)

Результати наведено у вигляді: медіана (мінімум–максимум); значення C_{trough} зазначено для моменту перед введенням під час циклу 4.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Ритуксимаб застосовували у вигляді внутрішньовенної інфузії під час першого циклу — у дозі 375 мг/м^2 , яку збільшували до 500 мг/м^2 в подальших 5 циклах у комбінації з флударабіном і циклофосфамідом у пацієнтів із ХЛЛ. Середнє значення C_{max} ($N = 15$) становило 408 мкг/мл (діапазон $97\text{--}764 \text{ мкг/мл}$) після п'ятої інфузії 500 мг/м^2 , а середній кінцевий період напіввиведення становив 32 дні (діапазон $14\text{--}62$ дні).

Ревматоїдний артрит

Після двох внутрішньовенних інфузій ритуксимабу в дозі 1000 мг з інтервалом два тижні середній кінцевий період напіввиведення становив 20,8 дня (діапазон від $8,58$ до $35,9$ дня), середній системний кліренс становив $0,23 \text{ л/добу}$ (діапазон від $0,091$ до $0,67 \text{ л/добу}$), а середній об'єм розподілу в рівноважному стані — $4,6 \text{ л}$ (діапазон від $1,7$ до $7,51 \text{ л}$). Популяційний фармакокінетичний аналіз тих самих пацієнтів продемонстрував аналогічні середні значення для системного кліренсу та періоду напіввиведення: $0,26 \text{ л/добу}$ та $20,4$ дня відповідно. Популяційний фармакокінетичний аналіз свідчить, що ППТ та стать є найбільш значущими змінними для пояснення міжіндивідуальної мінливості фармакокінетичних параметрів. Після поправки на ППТ було виявлено, що чоловіки мають більший об'єм розподілу та швидший кліренс, ніж жінки. Фармакокінетичні відмінності, пов'язані за статтю, не вважаються клінічно важливими, і коригування дози не потрібно. Наразі немає фармакокінетичних даних у пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок.

Фармакокінетику ритуксимабу оцінювали після двох внутрішньовенних (в/в) доз 500 мг і 1000 мг у дні 1 та 15 у чотирьох дослідженнях. У всіх цих дослідженнях фармакокінетика ритуксимабу була дозопропорційною в обмеженому діапазоні досліджуваних доз. Середні значення C_{max} у сироватці крові для ритуксимабу після першої інфузії знаходилися в діапазоні від 157 до 171 мкг/мл за дози $2 \times 500 \text{ мг}$ і від 298 до 341 мкг/мл за дози $2 \times 1000 \text{ мг}$. Після другої інфузії середні значення C_{max} становили від 183 до 198 мкг/мл для дози $2 \times 500 \text{ мг}$ і від 355 до 404 мкг/мл для дози $2 \times 1000 \text{ мг}$. Середній кінцевий період напіввиведення становив від 15 до 16 днів для групи доз $2 \times 500 \text{ мг}$ та $17\text{--}21$ день для групи доз $2 \times 1000 \text{ мг}$. Середні значення C_{trough} були на $16\text{--}19\%$ вище після другої інфузії порівняно з першою інфузією для обох доз.

Фармакокінетику ритуксимабу оцінювали після двох в/в доз по 500 мг та 1000 мг після повторного застосування в другому курсі терапії. Середні значення C_{max} для ритуксимабу



в сироватці крові після першої інфузії знаходилися в діапазоні від 170 до 175 мкг/мл для дози 2 × 500 мг та 317–370 мкг/мл для дози 2 × 1000 мг. Після другої інфузії значення C_{max} становило 207 мкг/мл для дози 2 × 500 мг і коливалося в діапазоні від 377 до 386 мкг/мл для дози 2 × 1000 мг. Середній кінцевий період напіввиведення після другої інфузії та після другого курсу терапії становив 19 днів для дози 2 × 500 мг і від 21 до 22 днів для дози 2 × 1000 мг. Фармакокінетичні (ФК) параметри ритуксимабу були порівнянними для двох курсів терапії.

ФК параметри в популяції пацієнтів із неналежною відповіддю на інгібітори ФНП, під час застосування ритуксимабу за тими самими схемами дозування (2 × 1000 мг, в/в, з інтервалом у 2 тижні), були аналогічними, у разі середньої максимальної концентрації в сироватці крові 369 мкг/мл та середнім кінцевим періодом напіввиведення 19,2 дня.

Гранулематоз із поліангітом (ГПА) і мікроскопічний поліангіт (МПА)

Популяція дорослих пацієнтів

На підставі популяційного фармакокінетичного аналізу даних у 97 пацієнтів із гранулематозом із поліангітом та мікроскопічним поліангітом, які отримували дози 375 мг/м² ритуксимабу один раз на тиждень, загалом чотири дози, було встановлено, що оцінний середній кінцевий період напіввиведення становить 23 дні (діапазон від 9 до 49 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,313 л/добу (діапазон від 0,116 до 0,726 л/добу) та 4,50 л (діапазон від 2,25 до 7,39 л) відповідно. Значення максимальної концентрації протягом перших 180 днів (C_{max}), мінімальної концентрації в день 180 (C₁₈₀) та кумулятивної площі під кривою за 180 днів (AUC₁₈₀) становили (медіана [діапазон]): 372,6 (252,3–533,5) мкг/мл, 2,1 (0–29,3) мкг/мл і 10 302 (3653–21 874) мкг/мл*добу відповідно. ФК параметри ритуксимабу у дорослих пацієнтів з ГПА та МПА аналогічні параметрам, які спостерігалися в пацієнтів із ревматоїдним артритом.

Діти

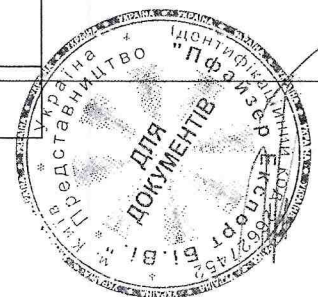
На підставі популяційного фармакокінетичного аналізу даних для 25 дітей (віком 6–17 років) з ГПА та МПА, які отримували ритуксимабу у дозі 375 мг/м² один раз на тиждень, загалом чотири дози, було встановлено, що розрахунковий медіанний кінцевий період напіввиведення становить 22 дні (діапазон від 11 до 42 днів). Середній кліренс ритуксимабу та об'єм розподілу становили 0,221 л/добу (діапазон від 0,0996 до 0,381 л/добу) та 2,27 л (діапазон від 1,43 до 3,17 л) відповідно. Значення максимальної концентрації протягом перших 180 днів (C_{max}), мінімальної концентрації в день 180 (C₁₈₀) та кумулятивної площі під кривою за 180 днів (AUC₁₈₀) становили (медіана [діапазон]): 382,8 (270,6–513,6) мкг/мл, 0,9 (0–17,7) мкг/мл і 9787 (4838–20 446) мкг/мл*добу відповідно. Параметри фармакокінетики ритуксимабу в дітей з ГПА або МПА були подібними до фармакокінетики в дорослих з ГПА або МПА, якщо врахувати вплив ППТ на кліренс та об'єм розподілу.

Пухирчатка звичайна

Фармакокінетичні параметри в дорослих пацієнтів із ПЗ, які отримували ритуксимабу в дозі 1000 мг у дні 1, 15, 168 та 182, узагальнено викладено в таблиці 25.

Таблиця 25. Популяційна фармакокінетика в дорослих пацієнтів із ПЗ у дослідженні 2 ПЗ

Параметр	Цикл інфузії	
	1-й цикл по 1000 мг у день 1 і день 15 N = 67	2-й цикл по 1000 мг у день 168 і день 182 N = 67
Кінцевий період напіввиведення (днів) Медіана (діапазон)	21,0 (9,3–36,2)	26,5 (16,4–42,8)
Кліренс (л/добу) Середнє значення	391	247



(діапазон)	(159–1510)	(128–454)
Центральний об'єм розподілу (л)		
Середнє значення (діапазон)	3,52 (2,48–5,22)	3,52 (2,48–5,22)

Після перших двох введень ритуксимабу (у день 1 і 15, що відповідає циклу 1) параметри фармакокінетики ритуксимабу в пацієнтів із ПЗ були подібними до фармакокінетики в пацієнтів з ГПА або МПА та в пацієнтів з РА. Після останніх двох введень ритуксимабу (у дні 168 та 182, що відповідає циклу 2) кліренс ритуксимабу зменшився, а центральний об'єм розподілу залишився незмінним.

5.3 Доклінічні дані з безпеки препарату

Було показано, що ритуксимаб є високоспецифічним до антигену CD20 на В-клітинах. У дослідженнях токсичності на яванських макаках не було виявлено іншого ефекту, ніж очікуване фармакологічне виснаження В-клітин у периферичній крові та в лімфоїдній тканині.

Дослідження ембріофетальної токсичності, проведені на яванських макаках під час застосування доз до 100 мг/кг (введення в дні гестації 20–50), не продемонстрували жодних ознак токсичності для плода, зумовленої ритуксимабом. Однак спостерігалось дозозалежне фармакологічне виснаження В-клітин у лімфоїдних органах плода, яке зберігалось після народження потомства та супроводжувалось зниженням рівня IgG антитіл у новонароджених тварин, які зазнали впливу ритуксимабу у пренатальному періоді. Кількість В-клітин у цих тварин поверталася до норми в межах періоду 6 місяців після народження і не зменшувала реакцію на імунізацію.

Стандартні тести для дослідження мутагенності не проводилися, оскільки такі тести не підходять для молекули цього лікарського засобу. Тривалих досліджень на тваринах для встановлення канцерогенного потенціалу ритуксимабу не проводилося.

Спеціальних досліджень для визначення впливу ритуксимабу на фертильність не проводилося. У загальних дослідженнях токсичності на яванських макаках шкідливого впливу на репродуктивні органи самців чи самиць не спостерігалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин

L-гістидин
L-гістидину гідрохлорид, моногідрат
Динатрію едетат
Полісорбат 80 (E433)
Сахароза
Вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

Жодної несумісності між препаратом Руксієнс та інфузійними пакетами чи інфузійними наборами з полівінілхлориду або поліетилену не спостерігалось.

6.3 Термін придатності

Запечатаний флакон

24 міс.



Розведений лікарський засіб

- Після розведення в розчині хлориду натрію в асептичних умовах. Приготовлений розчин для інфузій, тобто розчин препарату Руксієнс у 0,9 % розчині хлориду натрію, є фізично й хімічно стабільним протягом 35 днів за температури 2–8 °С плюс додаткові 24 години за температури ≤ 30 °С.

- Після розведення в розчині D-глюкози в асептичних умовах. Приготовлений розчин для інфузій, тобто розчин препарату Руксієнс у 5 % розчині D-глюкози, є фізично й хімічно стабільним протягом 24 годин за температури 2–8 °С плюс додаткові 24 години за температури ≤ 30 °С.

З мікробіологічної точки зору приготовлений розчин для інфузій має бути використаний негайно. Якщо він не був використаний негайно, час і умови зберігання приготовленого розчину до його застосування є відповідальністю користувача і зазвичай не повинні перевищувати 24 години під час зберігання за температури 2–8 °С, якщо тільки розведення не відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі запобіжні заходи під час зберігання

Зберігати в холодильнику (від 2 °С до 8 °С). Зберігайте флакон всередині картонної коробки для захисту від світла.

Умови зберігання лікарського засобу після розведення див. у розділі 6.3.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Руксієнс 100 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій

Прозорі флакони зі скла типу I із пробкою з хлорбутилкаучуку, що містять 100 мг ритуксимабу в 10 мл.

По 1 флакону в упаковці.

Руксієнс 500 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій

Прозорі флакони зі скла типу I із пробкою з хлорбутилкаучуку, що містять 500 мг ритуксимабу в 50 мл.

По 1 флакону в упаковці.

6.6 Особливі запобіжні заходи під час утилізації препарату та інші вказівки щодо зберігання

Руксієнс випускається у стерильних, без консервантів, непірогенних флаконах для одноразового використання.

В асептичних умовах відбирають необхідну кількість препарату Руксієнс і розводять до розрахованої концентрації від 1 до 4 мг/мл ритуксимабу в інфузійному пакеті, що містить стерильний, непірогенний розчин хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій або 5 % розчин D-глюкози у воді. Для перемішування розчину обережно перевертають пакет, щоб уникнути піноутворення. Необхідно вживати всіх необхідних заходів для забезпечення стерильності готових розчинів. Оскільки цей лікарський засіб не містить жодних антимікробних консервантів чи бактеріостатичних допоміжних речовин, необхідно дотримуватися асептичної методики. Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевіряти на наявність сторонніх часточок або зміну кольору.

Будь-який невикористаний лікарський засіб та відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Компанія Pfizer Europe MA EEIG



350

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Бельгія

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

Руксієнс 100 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій

EU/1/20/1431/001

Руксієнс 500 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій

EU/1/20/1431/002

9. ДАТА ОТРИМАННЯ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ПОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата отримання першого реєстраційного посвідчення: 1 квітня 2020 р.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ВИПРАВЛЕННЯ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu/>



ТЕКСТ «ПАМ'ЯТКИ ДЛЯ ПАЦІЄНТА» — ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРЕПАРАТ ПРИЗНАЧЕНИЙ ЗА НЕОНКОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ

Пам'ятка із застосування препарату Руксієнс для пацієнтів із неонкологічними захворюваннями

Чому мені видали цю пам'ятку?

Цей лікарський засіб підвищує ризик виникнення інфекцій. Із цієї пам'ятки ви дізнаєтеся про таке:

- Що вам потрібно знати перш ніж застосовувати препарат Руксієнс?
- Як розпізнати ознаки інфекції?
- Що робити, якщо ви думаєте, що у вас виникла інфекція?

Крім того, на звороті цієї пам'ятки вказані ваші ПІБ, а також ПІБ і номер телефону вашого лікаря.

Що я повинен(-на) робити з цією пам'яткою?

- Тримайте цю картку постійно із собою, наприклад, у гаманці чи портмоне.
- Показуйте цю пам'ятку не тільки лікарю, який призначив вам Руксієнс, але й будь-якому лікарю, медсестрі чи стоматологу, до яких ви приходите на прийом.

Тримайте цю картку із собою протягом двох років після останнього застосування препарату Руксієнс. Це необхідно тому, що побічні реакції на цей препарат можуть розвинути через декілька місяців після завершення лікування.

Коли мені не можна застосовувати Руксієнс?

Вам не можна застосовувати Руксієнс, якщо у вас — активна інфекція або серйозний розлад імунної системи.

Повідомте лікарю або медсестрі, якщо отримували або раніше отримували лікарські засоби, які можуть впливати на імунну систему, зокрема хіміотерапію.

Як розпізнати ознаки інфекції?

Вказані далі ознаки можуть вказувати на наявність інфекції:

- підвищення температури або постійний кашель;
- зменшення маси тіла;
- біль (якщо тільки він не спричинений травмою);
- загальне нездужання або в'ялість.

Якщо у вас виникли будь-які з цих симптомів, негайно повідомте про це лікарю або медсестрі.

Також повідомте їм, що ви отримували лікування препаратом Руксієнс.

Що ще мені потрібно знати?

У рідкісних випадках Руксієнс може викликати серйозну інфекцію головного мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією, або ПМЛ. Це захворювання може бути летальним.

- Ознаки ПМЛ включають таке:
 - сплутаність свідомості, втрата пам'яті або проблеми з мисленням;
 - втрата рівноваги або зміна ходи чи мовлення;
 - Зменшення сили, або слабкість на одній стороні вашого тіла;
 - нечіткість зору або втрата зору.

Якщо у вас виникли будь-які з цих симптомів, негайно повідомте про це лікарю або медсестрі. Також повідомте їм, що ви отримували лікування препаратом Руксієнс.

Де можна знайти більш детальну інформацію?

Для отримання додаткової інформації зверніться до листка-вкладки препарату Руксієнс.

Дата початку терапії та контактні дані

Дата останньої виконаної інфузії:

Дата першої інфузії:

Повні ПІБ пацієнта:

Повні ПІБ лікаря:

Контактні дані лікаря:

Переконайтеся, що взяли із собою список усіх лікарських засобів, які ви приймаєте, коли ви йдете на прийом до медичного працівника.

Якщо у вас є будь-які запитання щодо інформації, наведеній у цій пам'ятці, будь-ласка, зверніться до свого лікаря чи медсестри.



В. ЛИСТОК-ВКЛАДКА



Листок-вкладка: інформація для пацієнта
Руксієнс 100 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій
Руксієнс 500 мг, концентрат для приготування розчину для інфузій
ритуксимаб

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко виявляти нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти в цьому, якщо повідомите про побічні реакції, які могли у вас виникнути. Інформація щодо того, як і кому можна повідомити про побічні реакції, наведена наприкінці розділу 4.

Перед початком застосування цього препарату уважно прочитайте цей листок-вкладку, оскільки в ньому міститься важлива для вас інформація.

- Збережіть цей листок-вкладку. Він може знадобитися вам у майбутньому.
- Якщо у вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до лікаря, аптекаря чи медсестри.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, аптекаря або медсестри. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не вказаних у цьому листку-вкладці. Див. розділ 4.

Яку інформацію містить цей листок-вкладка

1. Що таке препарат Руксієнс і для чого він застосовується.
2. Інформація, яку необхідно знати до того, як розпочати застосування препарату Руксієнс.
3. Спосіб застосування препарату Руксієнс.
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати препарат Руксієнс.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке препарат Руксієнс і для чого він застосовується

Що таке препарат Руксієнс

Руксієнс містить діючу речовину ритуксимаб. Це вид білка, який називають моноклональним антитілом. Він прикріплюється до поверхні В-лімфоцитів, одного з видів лейкоцитів. Коли ритуксимаб прикріплюється до поверхні такої клітини, клітина гине.

Для чого застосовується препарат Руксієнс

Руксієнс може застосовуватися для лікування декількох різних станів у дорослих і дітей. Лікар може призначити вам Руксієнс для лікування таких захворювань.

а) Неходжкінська лімфома (НХЛ)

Це захворювання лімфатичної тканини (частини імунної системи), яке вражає один з видів лейкоцитів, що називається В-лімфоцитами.

У лікуванні дорослих Руксієнс можна застосовувати самотійно або в поєднанні з іншими лікарськими засобами, які називаються хіміотерапією.

У дорослих пацієнтів, яким допомогло лікування, Руксієнс може застосовуватися як підтримуюча терапія протягом 2 років після завершення початкового лікування.

У лікуванні дітей і підлітків Руксієнс застосовують у поєднанні з хіміотерапією.

б) Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) є найпоширенішою формою лейкозу в дорослих.

ХЛЛ уражує на певний вид лімфоцитів, В-клітини, які утворюються в кістковому мозку й далі розвиваються в лімфатичних вузлах. У пацієнтів із ХЛЛ занадто багато уражених лімфоцитів, які накопичуються переважно в кістковому мозку і крові. Проліферація цих уражених В-лімфоцитів є причиною виникнення симптомів. Руксієнс у комбінації з хіміотерапією знищує ці клітини, які поступово виводяться з організму під час біологічних процесів.

в) Ревматоїдний артрит

Руксієнс застосовується для лікування ревматоїдного артриту. Ревматоїдний артрит — це захворювання суглобів. В-лімфоцити є причиною виникнення деяких із ваших симптомів.

Руксієнс застосовується для лікування ревматоїдного артриту в людей, які вже отримували інші лікарські засоби, які перестали діяти, подіяли недостатньо ефективно або спричинили побічні реакції. Руксієнс зазвичай застосовують разом з іншим лікарським засобом — метотрексатом.



Руксієнс уповільнює ураження суглобів, спричинене ревматоїдним артритом, і покращує вашу здатність займатися звичними повсякденними ділами.

Найкраща відповідь на лікування препаратом Руксієнс спостерігається в пацієнтів, які мають позитивний результат аналізу крові на ревматоїдний фактор (РФ) та/або антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП). Зазвичай у разі ревматоїдного артриту результат обох аналізів буває позитивним, і це допомагає підтвердити діагноз.

г) Гранулематоз із поліангіїтом або мікроскопічний поліангіїт

Руксієнс застосовується для лікування гранулематозу з поліангіїтом (раніше його називали гранулематозом Вегенера) або мікроскопічного поліангіїту в дорослих і дітей віком від 2 років і старше, зазвичай у комбінації з кортикостероїдами.

Гранулематоз із поліангіїтом та мікроскопічний поліангіїт — це дві форми запалення кровоносних судин, які здебільшого вражають легені та нирки, але можуть вражати й інші органи. В-лімфоцити є однією з причин виникнення цих станів.

д) Пухирчатка звичайна

Руксієнс застосовується для лікування пацієнтів із пухирчаткою звичайною середнього або тяжкого ступеня. Пухирчатка звичайна — це аутоімунне захворювання, що супроводжується появою болісних пухирів на шкірі та слизовій оболонці рота, носа, горла й геніталій.

2. Інформація, яку необхідно знати до того, як розпочати застосування препарату Руксієнс

Протипоказання до застосування препарату Руксієнс

- Алергія на ритуксимаб, інші білки, подібні до ритуксимабу, або на будь-які інші інгредієнти цього лікарського засобу (перелічені в розділі б).
- Активна інфекція тяжкого ступеня на момент початку лікування.
- Ослаблена імунна система.
- Ревматоїдний артрит, гранулематоз із поліангіїтом, мікроскопічний поліангіїт або пухирчатка звичайна, які супроводжуються тяжкою серцевою недостатністю або тяжким неконтрольованим захворюванням серця.

Якщо у вас є будь-який із перелічених вище станів, ви не можете застосовувати Руксієнс. Якщо ви не впевнені, зверніться до свого лікаря, аптекаря або медсестри, перш ніж застосовувати Руксієнс.

Застереження та запобіжні заходи

Важливо, щоби ви та ваш лікар реєстрували торгове найменування та номер серії вашого лікарського засобу.

Порадьтеся з лікарем, аптекарем або медсестрою, перш ніж застосовувати Руксієнс, якщо:

- у вас коли-небудь у минулому або зараз є гепатит. Це пов'язано з тим, що в окремих випадках Руксієнс може викликати повторну активізацію гепатиту В, а це може бути летальним, хоча й у поодиноких випадках. Якщо ви будь-коли перенесли інфекцію гепатиту В, лікар буде ретельно спостерігати за вашим станом для своєчасного виявлення ознак активації цієї інфекції;
- у вас будь-коли виникали проблеми із серцем (наприклад, стенокардія, посилене серцебиття або серцева недостатність) чи проблеми з диханням.

Якщо вас стосується будь-що з переліченого вище (або якщо ви не впевнені), зверніться до свого лікаря, аптекаря або медсестри, перш ніж застосовувати препарат Руксієнс. Можливо, вашому лікарю потрібно буде вжити спеціальних заходів для контролю вашого стану під час лікування препаратом Руксієнс.

Якщо у вас ревматоїдний артрит, гранулематоз із поліангіїтом, мікроскопічний поліангіїт або пухирчатка звичайна, також повідомте лікаря, якщо вас стосується будь-який із перелічених нижче пунктів.



- Ви думаєте, що у вас може бути інфекція, навіть така легка, як застуда. Клітини, які знищує препарат Руксієнс, допомагають боротися з інфекціями, і вам слід зачекати, поки інфекція пройде, перш ніж почати отримувати Руксієнс. Також повідомте своєму лікарю, якщо у вас часто були інфекційні захворювання в минулому або ви маєте тяжкі інфекції.
- Ви думаєте, що вам можуть знадобитися будь-які щеплення в найближчому майбутньому, зокрема щеплення, необхідні для поїздки в іншу країну. Деякі вакцини не можна застосовувати одночасно з препаратом Руксієнс або протягом декількох місяців після завершення лікування препаратом Руксієнс. Ваш лікар перевірить, чи потрібно вам робити щеплення, перш ніж ви почнете отримувати Руксієнс.

Діти та підлітки

Неходжкінська лімфома

Препарат Руксієнс можна застосовувати для лікування дітей і підлітків віком від 6 місяців і старше з неходжкінською лімфомою, зокрема з CD20-позитивною дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВКЛ), лімфомою Беркітта (ЛБ)/лейкозом Беркітта (гострим лейкозом зрілих В-клітин) (ГЛБ) або Беркіттоподібною лімфомою (БПЛ).

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, аптекарем чи медсестрою до того, як вам введуть цей препарат, якщо ви або ваша дитина не досягли віку 18 років.

Гранулематоз із поліангіїтом або мікроскопічний поліангіїт

Препарат Руксієнс можна застосовувати для лікування гранулематозу з поліангіїтом (раніше його називали гранулематозом Вегенера) або мікроскопічного поліангіїту в дітей і підлітків віком від 2 років і старше. Інформації про застосування ритуксимабу в дітей і підлітків з іншими захворюваннями недостатньо.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, аптекарем чи медсестрою до того, як вам введуть цей препарат, якщо ви або ваша дитина не досягли віку 18 років.

Інші лікарські засоби й препарат Руксієнс

Якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете прийняти будь-які інші лікарські засоби, повідомте про це своєму лікарю, аптекарю або медсестрі. Це стосується навіть препаратів, що продаються без рецепта, та лікарських засобів рослинного походження. Це необхідно тому, що Руксієнс може впливати на дію деяких інших лікарських засобів. Також деякі інші лікарські засоби можуть впливати на дію препарату Руксієнс.

Зокрема, повідомте своєму лікарю:

- якщо ви приймаєте препарати для лікування підвищеного артеріального тиску. Можливо, вас попросять не приймати інші лікарські засоби за 12 годин до того, як вам будуть вводити Руксієнс. Це необхідно тому, що в деяких людей знижується артеріальний тиск, коли їм вводять Руксієнс;
- якщо ви коли-небудь отримували лікарські засоби, які впливають на імунну систему, наприклад, хіміотерапію або імунодепресанти.

Якщо вас стосується будь-що з переліченого вище (або якщо ви не впевнені), зверніться до свого лікаря, аптекаря або медсестри, перш ніж застосовувати препарат Руксієнс.

Вагітність та грудне вигодовування

Ви повинні повідомити лікарю чи медсестрі, якщо ви вагітні, думаєте, що можете бути вагітні або плануєте вагітність. Це пов'язано з тим, що Руксієнс може перетинати плацентарний бар'єр і може вплинути на вашу дитину.

Якщо ви можете завагітніти, ви та ваш партнер повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування препаратом Руксієнс. Ви також повинні робити це протягом 12 місяців після останнього застосування препарату Руксієнс.

Вам не слід годувати дитину груддю, поки ви отримуєте Руксієнс. Ви також не повинні годувати дитину груддю протягом 12 місяців після останнього застосування препарату Руксієнс. Це пов'язано з тим, що Руксієнс може проникати в грудне молоко.



Керування транспортними засобами й робота з механізмами

Невідомо, чи впливає ритуксимаб на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з інструментами чи механізмами.

Вміст натрію в препараті Руксієнс

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично «не містить натрію».

3. Як застосовується препарат Руксієнс

Як він застосовується

Вводити Руксієнс буде лікар або медсестра, які мають досвід застосування цього препарату. Вони будуть уважно спостерігати за вашим станом, поки вам будуть вводити цей препарат. Це необхідно на випадок, якщо у вас виникнуть будь-які побічні реакції. Ви завжди будете отримувати Руксієнс через крапельницю (у вигляді внутрішньовенної інфузії).

Лікарські засоби, які потрібно застосовувати перед кожним введенням препарату Руксієнс

Перш ніж вводити Руксієнс, вам дадуть інші лікарські засоби (премедикацію), щоби запобігти або зменшити можливі побічні реакції.

Скільки і як часто ви будете отримувати цей препарат

а) Якщо у вас неходжкінська лімфома

- *Якщо вам призначений тільки Руксієнс*
Вам будуть вводити Руксієнс один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Можливо, вам будуть призначені повторні курси лікування препаратом Руксієнс.
- *Якщо вам призначений Руксієнс у комбінації з хіміотерапією*
Ви будете отримувати Руксієнс у той же день, що й хіміотерапію. Зазвичай Руксієнс застосовується кожні 3 тижні, загалом до 8 циклів.
- *Якщо ви добре відповідаєте на лікування, вам можуть призначити Руксієнс у якості підтримуючої терапії кожні 2 або 3 місяці протягом двох років.* Ваш лікар може змінити це рішення залежно від того, якою буде відповідь вашого організму на лікування.
- *Якщо вам менше 18 років, вам призначать Руксієнс у поєднанні з хіміотерапією.* Ви отримаєте Руксієнс до 6 разів за 3,5–5,5 місяці.

б) Якщо у вас хронічний лімфоцитарний лейкоз

Якщо вам призначений Руксієнс у комбінації з хіміотерапією, ви будете отримувати інфузії препарату Руксієнс у день 0 циклу 1, а потім у день 1 кожного циклу загалом протягом 6 циклів. Кожен цикл триває 28 днів. Хіміотерапію слід застосовувати після інфузії препарату Руксієнс. Ваш лікар вирішить, чи потрібно вам отримувати супутню підтримуючу терапію.

в) Якщо у вас ревматоїдний артрит

Кожен курс терапії складається з двох окремих інфузій, які виконуються з інтервалом 2 тижні. Можливо, вам будуть призначені повторні курси терапії препаратом Руксієнс. Залежно від ознак і симптомів вашого захворювання лікар вирішить, коли вам слід отримувати додаткові курси терапії препаратом Руксієнс. Можливо, це станеться через декілька місяців.

г) Якщо у вас гранулематоз із поліангіїтом або мікроскопічний поліангіїт

Курс терапії препаратом Руксієнс складається з чотирьох окремих інфузій, що виконуються один раз на тиждень щотижня. Перед початком введення препарату Руксієнс зазвичай застосовують кортикостероїди, зазвичай, ін'єкційно. Кортикостероїди, які застосовуються перорально, можуть бути призначені в будь-який час лікарем для лікування вашого стану.

Якщо вам не менше 18 років і ви добре відповідаєте на лікування, вам можуть призначити Руксієнс у якості підтримуючої терапії. Його вводять у вигляді 2 окремих інфузій з інтервалом у 2 тижні, після чого виконують 1 інфузію кожні 6 місяців протягом щонайменше 2 років. Ваш лікар може прийняти рішення про те, щоби продовжити курс лікування препаратом Руксієнс на більш тривалий час (до 5 років), залежно від того, як ви відповідаєте на лікування.



д) Якщо у вас пухирчатка звичайна

Кожен курс терапії складається з двох окремих інфузій, які виконуються з інтервалом 2 тижні. Якщо ви добре відповідаєте на лікування, вам можуть призначити Руксієнс у якості підтримуючої терапії. У цьому разі препарат буде застосовуватися через 1 рік та 18 місяців після початкового лікування, а потім кожні 6 місяців, якщо потрібно; ваш лікар може змінити цю схему застосування препарату залежно від того, як ви відповідаєте на лікування.

Якщо у вас є будь-які інші запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, аптекаря або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може викликати побічні реакції, хоча вони з'являються не в кожного.

Більшість побічних реакцій бувають легкого до помірного ступеня, але деякі можуть бути тяжкими й потребувати лікування. У рідкісних випадках деякі з цих реакцій були летальними.

Інфузійні реакції

Під час інфузії або протягом перших 24 годин після неї у вас може підвищитися температура тіла, з'явитися озноб і тремтіння. Менш часто в деяких пацієнтів можуть виникати біль у місці інфузії, пухирі, свербіння, нудота (коли вас нудить), втомлюваність, головний біль, утруднення дихання, підвищення артеріального тиску, свистяче дихання, дискомфорт у горлі, набряк язика або горла, свербіння в носі або виділення з носа, блювання, гіперемія або посилене серцебиття, серцевий напад або низька кількість тромбоцитів. Якщо у вас є захворювання серця або стенокардія, ці реакції можуть бути більш вираженими. **Негайно повідомляйте особі, яка виконує вам інфузію**, якщо у вас або у вашої дитини виник будь-який із цих симптомів, оскільки в цьому разі може знадобитися уповільнити або припинити інфузію. Можливо, знадобиться надати вам додаткові лікарські засоби, наприклад, антигістамінний засіб або парацетамол. Коли ці симптоми зникнуть або зменшаться, інфузію можна буде продовжити. Після другої інфузії ці реакції виникають рідше. Якщо ці реакції будуть серйозними, ваш лікар може прийняти рішення про припинення терапії препаратом Руксієнс.

Інфекції

Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас або у вашої дитини виникли будь-які з наведених нижче ознак інфекції:

- підвищення температури тіла, кашель, біль у горлі, пекучий біль під час сечовипускання або відчуття слабкості чи загального нездужання;
- втрата пам'яті, проблеми з мисленням, утруднення ходьби або втрата зору — це може бути наслідком дуже рідкісної серйозної інфекції головного мозку, яка може бути летальною (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, або ПМЛ).

Під час лікування препаратом Руксієнс ви можете бути більш уразливими перед інфекціями. Часто це застудні захворювання, але були випадки виникнення пневмонії або інфекцій сечовивідних шляхів. Вони перелічені нижче у розділі «Інші побічні реакції».

Якщо ви отримуєте лікування з приводу ревматоїдного артриту, гранулематозу з поліангіїтом, мікроскопічного поліангіїту або пухирчатки звичайної, ви також знайдете цю інформацію в пам'ятці для пацієнта, яку вам видасть лікар. Важливо, щоби ви завжди тримали із собою цю пам'ятку для пацієнта та показали її своєму партнеру чи доглядачу.

Реакції з боку шкіри

У поодиноких випадках можливі тяжкі ураження шкіри з утворенням пухирів, що можуть бути небезпечними для життя. Почервоніння, яким часто супроводжується утворення пухирів, може з'являтися на шкірі або на слизових оболонках, наприклад, у роті, на статевих органах або повіках; може підвищуватися температура тіла. **У разі виникнення будь-яких із цих симптомів негайно повідомте про це своєму лікарю.**

До інших побічних реакцій належать наступні.

а) Якщо у вас або у вашої дитини неходжкінська лімфома або хронічний лімфоцитарний лейкоз

Дуже часті побічні реакції (можуть виникати більше ніж у 1 з 10 осіб):



- бактеріальні або вірусні інфекції, бронхіт;
- низька кількість лейкоцитів з підвищенням температури тіла або без нього, або низька кількість клітин крові, які називаються тромбоцитами;
- відчуття нудоти (нудота);
- облісіння деяких ділянок на шкірі голови, озноб, головний біль;
- зниження імунітету — через зменшення рівня антитіл у крові, які називаються імуноглобулінами (IgG) і допомагають захищати організм від інфекцій.

Часті побічні реакції (можуть виникати в до 1 з 10 осіб):

- інфекції крові (сепсис), пневмонія, оперізуючий герпес, застуда, інфекції дрібних бронхів, грибові інфекції, інфекції невідомого походження, запалення навколоносових пазух, гепатит В;
- низька кількість еритроцитів (анемія), низька кількість усіх клітин крові;
- алергічні реакції (гіперчутливість);
- високий рівень цукру в крові, зменшення маси тіла, набряк обличчя й тіла, високий рівень ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ) в крові, низький рівень кальцію в крові;
- відчуття на шкірі, яких не має бути в нормі, такі як оніміння, поколювання, пощипування, печіння; відчуття, ніби хтось повзає по шкірі; зменшення відчуттів на дотик;
- відчуття неспокою, проблеми із засинанням;
- дуже інтенсивне почервоніння на обличчі й інших ділянках шкіри внаслідок розширення кровоносних судин;
- відчуття запаморочення або тривожності;
- більш інтенсивне слезовиділення, проблеми зі слізними протоками, запалення ока (кон'юнктивіт);
- відчуття дзвону у вухах, біль у вухах;
- порушення в роботі серця, такі як серцевий напад, нерівномірне або прискорене серцебиття;
- високий або низький артеріальний тиск (низький артеріальний тиск, особливо коли ви встаєте у вертикальне положення);
- стискання м'язів у дихальних шляхах, що викликає свистяче дихання (бронхоспазм); запалення, подразнення в легенях, горлі або навколоносових пазухах, задишка, нежить;
- блювання (блювота), діарея, біль у шлунку, подразнення або виразки в горлі та на слизовій оболонці рота, проблеми з ковтанням, запор, нетравлення шлунка;
- порушення, пов'язані з прийомом їжі; споживання недостатньої кількості їжі, що призводить до схуднення;
- кропив'янка, посилене потовиділення, нічна пітливість;
- проблеми з м'язами, наприклад, скутість м'язів, біль у суглобах або м'язах, біль у спині й шії;
- загальний дискомфорт або почуття важкості або втоми, тремтіння, ознаки грипу;
- поліорганна недостатність.

Нечасті побічні реакції (можуть виникати в до 1 зі 100 осіб):

- проблеми зі згортанням крові, зниження вироблення еритроцитів і посилене руйнування еритроцитів (апластична гемолітична анемія), набряк або збільшення лімфатичних вузлів;
- пригнічений настрій та втрата інтересу чи задоволення від звичних занять, нервовість;
- проблеми зі смаковими відчуттями, такі як зміна смаку;
- проблеми із серцем, такі як зниження частоти серцевих скорочень або біль у грудній клітці (стенокардія);
- бронхіальна астма, надходження занадто малої кількості кисню до органів тіла;
- набряк шлунка.

Поодинокі побічні реакції (можуть виникати менш ніж у 1 з 10 000 осіб):

- короткочасне збільшення кількості деяких видів антитіл у крові (які називаються імуноглобулінами, або IgM), відхилення від норми результатів біохімічного аналізу крові, спричинені руйнуванням відмираючих ракових клітин;
- ураження нервів на руках і ногах, паралізоване обличчя;
- серцева недостатність;
- запалення кровоносних судин, які призводять, зокрема, до побічних реакцій із боку шкіри;
- дихальна недостатність;
- пошкодження (перфорація) стінок кишечника;
- тяжкі розлади з боку шкіри, які призводять до виникнення пухирів на шкірі, що можуть бути небезпечним для життя. Почервоніння, яким часто супроводжується утворення



пухирів, може з'являтися на шкірі або на слизових оболонках, наприклад, у роті, на статевих органах або повіках; може підвищуватися температура тіла.

- ниркова недостатність;
- тяжка втрата зору.

Частота невідома (неможливо встановити частоту за наявними даними):

- зменшення кількості лейкоцитів, що відбувається не одразу;
- зменшення кількості тромбоцитів одразу після інфузії — воно може бути оборотним, але в рідкісних випадках може бути летальним;
- втрата слуху, втрата інших відчуттів.

Діти й підлітки з неходжкінською лімфомою. Загалом побічні ефекти в дітей і підлітків з неходжкінською лімфомою були подібними до побічних ефектів у дорослих з неходжкінською лімфомою або хронічним лімфоцитарним лейкозом. Найбільш часто спостерігалися такі побічні ефекти: підвищення температури тіла, пов'язане з низьким рівнем певного типу лейкоцитів (нейтрофілів), запалення або виразки слизової оболонки рота та алергічні реакції (гіперчутливість).

б) Якщо у вас ревматоїдний артрит

Дуже часті побічні реакції (можуть виникати більше ніж у 1 з 10 осіб):

- інфекції, такі як пневмонія (бактеріальна);
- біль під час сечовипускання (інфекція сечовивідних шляхів);
- алергічні реакції, які найімовірніше виникають під час інфузії, але можуть проявлятися і протягом до 24 годин після інфузії;
- зміни артеріального тиску, нудота, висипання, підвищення температури тіла, відчуття свербіння, виділення з носа або закладеність носа і чхання, тремтіння, прискорене серцебиття та втомлюваність;
- головний біль;
- зміни в результатах лабораторних аналізів, проведених лікарем. До них належить зменшення кількості деяких специфічних білків (імуноглобулінів) у крові, які допомагають захищати організм від інфекцій.

Часті побічні реакції (можуть виникати в до 1 з 10 осіб):

- інфекції, такі як запалення дрібних бронхів (бронхіт);
- відчуття набрякlosti або пульсуючий біль під шкірою носа, щок і очей (синусит), біль у животі, блювання й діарея, проблеми з диханням;
- грибкова інфекція стоп («стопа атлета»);
- високий рівень холестерину в крові;
- відчуття на шкірі, яких не має бути в нормі, такі як оніміння, поколювання, пощипування або печіння; запалення сідничного нерву, мігрень, запаморочення;
- випадіння волосся;
- тривожність, депресія;
- нетравлення шлунка, діарея, кислотний рефлюкс, подразнення та/або виразки горла та рота;
- біль у животі, спині, м'язах та/або суглобах.

Нечасті побічні реакції (можуть виникати в до 1 зі 100 осіб):

- надмірна затримка рідини на обличчі та в тілі;
- запалення, подразнення та/або скутість легень і горла, кашель;
- шкірні реакції, зокрема кропив'янка, свербіння і висип;
- алергічні реакції, включно зі свистячим диханням або задишкою, набряком обличчя та язика, колапсом.

Поодинокі побічні реакції (можуть виникати менш ніж у 1 з 10 000 осіб):

- комплекс симптомів, що виникають протягом декількох тижнів після інфузії ритуксимабу, зокрема такі алергічні реакції, як висипання, свербіння, біль у суглобах, набряклі лімфатичні вузли та підвищення температури тіла;
- тяжкі ураження шкіри з утворенням пухирів, які можуть бути небезпечними для життя. Почервоніння, яким часто супроводжується утворення пухирів, може з'являтися на шкірі



400

або на слизових оболонках, наприклад, у роті, на статевих органах або повіках; може підвищуватися температура тіла.

Інші рідкісні побічні реакції на ритуксимаб, про які повідомлялося, включають зменшення кількості лейкоцитів (нейтрофілів), які допомагають організму боротися з інфекціями. Деякі інфекції можуть бути тяжкими (див. інформацію в підрозділі «Інфекції» цього розділу).

в) Якщо у вас або у вашої дитини гранулематоз із поліангіітом або мікроскопічний поліангііт

Дуже часті побічні реакції (можуть виникати більше ніж у 1 з 10 осіб):

- інфекції, такі як інфекції органів грудної клітки, інфекції сечовивідних шляхів (більш під час сечовипускання), застуда й герпес;
- алергічні реакції, які найімовірніше виникають під час інфузії, але можуть проявлятися і протягом до 24 годин після інфузії;
- діарея;
- кашель або задишка;
- носова кровотеча;
- підвищення артеріального тиску;
- біль у суглобах або спині;
- посмикування або тремтіння м'язів;
- відчуття запаморочення;
- тремор (тремтіння, часто тремтіння рук);
- проблеми із засинанням (безсоння);
- набряк кистей рук чи щиколоток.

Часті побічні реакції (можуть виникати в до 1 з 10 осіб):

- нетравлення шлунка;
- закріп;
- шкірні висипання, зокрема акне або «чорні точки»;
- гіперемія або почервоніння шкіри;
- підвищення температури;
- закладеність носа або виділення з носа;
- скутість м'язів або біль у м'язах;
- біль у м'язах, кистях або стопах;
- низька кількість еритроцитів (анемія);
- низька кількість тромбоцитів у крові;
- збільшення кількості калію в крові;
- зміни серцевого ритму або більш швидке серцебиття, ніж зазвичай.

Поодинокі побічні реакції (можуть виникати менш ніж у 1 з 10 000 осіб):

- тяжкі ураження шкіри з утворенням пухирів, які можуть бути небезпечними для життя. Почервоніння, яким часто супроводжується утворення пухирів, може з'являтися на шкірі або на слизових оболонках, наприклад, у роті, на статевих органах або повіках; може підвищуватися температура тіла.
- повернення раніше перенесеної інфекції вірусу гепатиту В.

Діти й підлітки з гранулематозом із поліангіітом або мікроскопічним поліангіітом

Загалом побічні ефекти в дітей і підлітків з гранулематозом із поліангіітом або мікроскопічним поліангіітом були подібними до побічних ефектів у дорослих з гранулематозом із поліангіітом або мікроскопічним поліангіітом. Найбільш часто спостерігалися такі побічні ефекти: інфекції, алергічні реакції та відчуття нудоти.

г) Якщо у вас пухирчатка звичайна

Дуже часті побічні реакції (можуть виникати більше ніж у 1 з 10 осіб):

- алергічні реакції, які найімовірніше виникають під час інфузії, але можуть проявлятися і протягом до 24 годин після інфузії;



- 409
- головний біль;
 - інфекції, зокрема інфекції органів грудної клітки;
 - затяжна депресія;
 - випадіння волосся.

Часті побічні реакції (можуть виникати в до 1 з 10 осіб):

- інфекції, такі як звичайна застуда, герпетична інфекція, інфекція очей, кандидозний стоматит та інфекції сечовивідних шляхів (біль під час сечовипускання);
- розлади настрою, такі як дратівливість і депресія;
- розлади з боку шкіри, такі як свербіння, кропив'янка й доброякісні ущільнення;
- почуття втоми або запаморочення;
- підвищення температури;
- біль у суглобах або спині;
- біль у животі;
- біль у м'язах;
- більш швидке серцебиття, ніж зазвичай.

Руксієнс може також спричиняти зміни в результатах лабораторних аналізів, проведених лікарем. Якщо ви отримуєте препарат Руксієнс одночасно з іншими лікарськими засобами, деякі побічні реакції, які можуть у вас виникнути, можуть бути спричинені цими іншими лікарськими засобами.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникнуть будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, аптекаря або медсестри. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не вказаних у цьому листку-вкладці. Про побічні реакції можна повідомити безпосередньо за допомогою **національної системи звітності, вказаної в Додатку V**. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти отримати більше інформації про безпечність цього лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат Руксієнс

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці після слів «Вжити до». Термін придатності відповідає останньому дню вказаного місяця.

Зберігати в холодильнику (від 2 °C до 8 °C). Зберігайте флакон всередині картонної коробки для захисту від світла.

Не викидайте лікарські засоби в каналізацію або разом із побутовим сміттям. Спитайте у свого аптекаря, у який спосіб слід позбавлятися від непотрібних лікарських засобів. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Руксієнс

- Діюча речовина препарату Руксієнс називається ритуксимабом.
У флаконі на 10 мл міститься 100 мг ритуксимабу (10 мг/мл).
У флаконі на 50 мл міститься 500 мг ритуксимабу (10 мг/мл).
- Крім того, Руксієнс містить такі допоміжні інгредієнти: L-гістидин; L-гістидину гідрохлорид, моногідрат; динатрію едетат; полісорбат 80; сахароза; вода для ін'єкцій.

Як виглядає препарат Руксієнс і що містить упаковка

Руксієнс — від прозорого до злегка опалесцентного, від безбарвного до блілого коричнево-жовтого кольору розчин, що випускається у вигляді концентрату [стерильного концентрату] для приготування розчину для інфузій.

Флакон 10 мл — по 1 флакону в упаковці.
Флакон 50 мл — по 1 флакону в упаковці.

Власник реєстраційного посвідчення

Компанія Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Бельгія

Виробник

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Бельгія

За інформацією про цей лікарський засіб звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення.

Бельгія

Люксембург
Pfizer NV/SA
Тел.: +32 (0)2 554 62 11

Чеська Республіка

Pfizer, spol. s r.o.
Тел.: +420-283-004-111

Данія

Pfizer ApS
Тел.: +45 44 20 11 00

Німеччина

Pfizer Pharma PFE GmbH
Тел.: +49 (0)800 8535555

Болгарія

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Естонія

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел.: +372 666 7500

Греція

PFIZER ELLAS A.E.
Тел.: +30 210 67 85 800

Іспанія

Pfizer S.L.
Тел.: +34 91 490 99 00

Франція

Pfizer
Тел.: +33 (0)1 58 07 34 40

Кіпр

PFIZER ELLAS A.E. (CYPRUS BRANCH)
Тел.: +357 22 817690

Угорщина

Pfizer Kft.
Тел.: +36 1 488 3700

Мальта

Vivian Corporation Ltd.
Тел.: +356 21344610

Нідерланди

Pfizer bv
Тел.: +31 (0)10 406 43 01

Норвегія

Pfizer Norge AS
Тел.: +47 67 52 61 00

Австрія

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

Польща

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

Португалія

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

Румунія

Pfizer România S.R.L.
Тел.: +40 (0)21 207 28 00



Хорватія
Pfizer Croatia d.o.o.
Тел.: +385 1 3908 777

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

Ісландія
Iserpharma hf.
Тел.: +354 540 8000

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

Латвія
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Тел. +371 67035775

Литва
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Тел. +3705 2514000

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

Республіка Словенія
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Тел.: +421 2 3355 5500

Фінляндія
Pfizer Oy
Тел.: +358 (0)9 430 040

Швеція
Pfizer AB
Тел.: +46 (0)8 550 520 00

Велика Британія
Pfizer Limited
Тел.: +44 (0)1304 616161

Дата останньої перевірки цього листка-вкладки: <{ММ/РРРР}><{місяць РРРР}>.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

Текст цього листка-вкладки в перекладі на всі мови ЄС/ЄЕП доступний на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів.



UA/18377/01/01
240
lip 16.10.2020

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ruxience 100 mg concentrate for solution for infusion
Ruxience 500 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Ruxience 100 mg concentrate for solution for infusion

Each mL contains 10 mg of rituximab.
Each 10 mL vial contains 100 mg of rituximab.

Ruxience 500 mg concentrate for solution for infusion

Each mL contains 10 mg of rituximab.
Each 50 mL vial contains 500 mg of rituximab.

Rituximab is a genetically engineered chimeric mouse/human monoclonal antibody representing a glycosylated immunoglobulin with human IgG1 constant regions and murine light-chain and heavy-chain variable region sequences. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity chromatography and ion exchange, including specific viral inactivation and removal procedures.

Excipient with known effect

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to slightly opalescent, colourless to pale brownish-yellow liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ruxience is indicated in adults for the following indications:

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

Ruxience is indicated for the treatment of previously untreated adult patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy.

Ruxience maintenance therapy is indicated for the treatment of adult follicular lymphoma patients responding to induction therapy.

Ruxience monotherapy is indicated for treatment of adult patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy.



Ruxience is indicated for the treatment of adult patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) chemotherapy.

Ruxience in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma (BL)/Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia) (BAL) or Burkitt-like lymphoma (BLL).

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

Ruxience in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory CLL. Only limited data are available on efficacy and safety for patients previously treated with monoclonal antibodies including rituximab or patients refractory to previous rituximab plus chemotherapy.

See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis

Ruxience in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies.

Ruxience has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Ruxience, in combination with glucocorticoids, is indicated for the treatment of adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).

Ruxience, in combination with glucocorticoids, is indicated for the induction of remission in paediatric patients (aged ≥ 2 to < 18 years old) with severe, active GPA (Wegener's) and MPA.

Pemphigus vulgaris

Ruxience is indicated for the treatment of patients with moderate to severe pemphigus vulgaris (PV).

4.2 Posology and method of administration

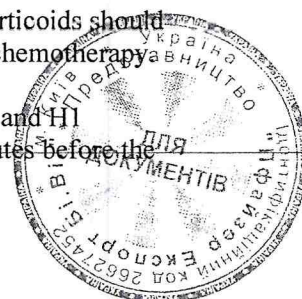
Ruxience should be administered under the close supervision of an experienced healthcare professional, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).

Premedication and prophylactic medications

Premedication consisting of an anti-pyretic and an antihistaminic, e.g. paracetamol and diphenhydramine, should always be given before each administration of Ruxience.

In adult patients with non-Hodgkin's lymphoma and CLL, premedication with glucocorticoids should be considered if Ruxience is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy.

In paediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma, premedication with paracetamol and H1 antihistamine (= diphenhydramine or equivalent) should be administered 30 to 60 minutes before the



start of the infusion of Ruxience. In addition, prednisone should be given as indicated in Table 1.

Prophylaxis with adequate hydration and administration of uricostatics starting 48 hours prior to start of therapy is recommended for CLL patients to reduce the risk of tumour lysis syndrome. For CLL patients whose lymphocyte counts are $> 25 \times 10^9/L$, it is recommended to administer prednisone/prednisolone 100 mg intravenous shortly before infusion with Ruxience to decrease the rate and severity of acute infusion reactions and/or cytokine release syndrome.

In patients with rheumatoid arthritis, GPA or MPA or pemphigus vulgaris, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to each infusion of Ruxience to decrease the incidence and severity of infusion-related reactions (IRRs).

In adult patients with GPA or MPA, methylprednisolone given intravenously for 1 to 3 days at a dose of 1000 mg per day is recommended prior to the first infusion of Ruxience (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of Ruxience). This should be followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80 mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after the 4 week induction course of Ruxience treatment.

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis is recommended for adult patients with GPA/MPA or PV during and following Ruxience treatment, as appropriate according to local clinical practice guidelines.

Paediatric population

In paediatric patients with GPA or MPA, prior to the first Ruxience IV infusion, methylprednisolone should be given IV for three daily doses of 30 mg/kg/day (not to exceed 1 g/day) to treat severe vasculitis symptoms. Up to three additional daily doses of 30 mg/kg IV methylprednisolone can be given prior to the first Ruxience infusion.

Following completion of IV methylprednisolone administration, patients should receive oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 60 mg/day) and tapered as rapidly as possible per clinical need (see section 5.1).

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis is recommended for paediatric patients with GPA or MPA during and following Ruxience treatment, as appropriate.

Posology

It is important to check the medicinal product labels to ensure that the appropriate formulation is being given to the patient, as prescribed.

Non-Hodgkin's lymphoma

Follicular non-Hodgkin's lymphoma

Combination therapy

The recommended dose of Ruxience in combination with chemotherapy for induction treatment of previously untreated or relapsed/refractory patients with follicular lymphoma is: 375 mg/m² body surface area per cycle, for up to 8 cycles.

Ruxience should be administered on day 1 of each chemotherapy cycle, after intravenous administration of the glucocorticoid component of the chemotherapy if applicable.

Maintenance therapy

- Previously untreated follicular lymphoma

The recommended dose of Ruxience used as a maintenance treatment for patients with previously untreated follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m² body surface



area once every 2 months (starting 2 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years (12 infusions in total).

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

The recommended dose of Ruxience used as a maintenance treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m² body surface area once every 3 months (starting 3 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years (8 infusions in total).

Monotherapy

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

The recommended dose of Ruxience monotherapy used as induction treatment for adult patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy is: 375 mg/m² body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks.

For re-treatment with Ruxience monotherapy for patients who have responded to previous treatment with rituximab monotherapy for relapsed/refractory follicular lymphoma, the recommended dose is: 375 mg/m² body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks (see section 5.1).

Adult diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

Ruxience should be used in combination with CHOP chemotherapy. The recommended dosage is 375 mg/m² body surface area, administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after intravenous infusion of the glucocorticoid component of CHOP. Safety and efficacy of rituximab have not been established in combination with other chemotherapies in diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma.

Dose adjustments during treatment

No dose reductions of Ruxience are recommended. When Ruxience is given in combination with chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic medicinal products should be applied.

Chronic lymphocytic leukaemia

The recommended dosage of Ruxience in combination with chemotherapy for previously untreated and relapsed/refractory patients is 375 mg/m² body surface area administered on day 0 of the first treatment cycle followed by 500 mg/m² body surface area administered on day 1 of each subsequent cycle for 6 cycles in total. The chemotherapy should be given after Ruxience infusion.

Rheumatoid arthritis

Patients treated with Ruxience must be given the patient alert card with each infusion.

A course of Ruxience consists of two 1000 mg intravenous infusions. The recommended dosage of Ruxience is 1000 mg by intravenous infusion followed by a second 1000 mg intravenous infusion two weeks later.

The need for further courses should be evaluated 24 weeks following the previous course. Re-treatment should be given at that time if residual disease activity remains, otherwise re-treatment should be delayed until disease activity returns.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 16 - 24 weeks of an initial treatment course. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.



Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Patients treated with Ruxience must be given the patient alert card with each infusion.

Adult induction of remission

The recommended dosage of Ruxience for induction of remission therapy in adult patients with GPA and MPA is 375 mg/m² body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

Adult maintenance treatment

Following induction of remission with Ruxience, maintenance treatment in adult patients with GPA and MPA should be initiated no sooner than 16 weeks after the last Ruxience infusion.

Following induction of remission with other standard of care immunosuppressants, Ruxience maintenance treatment should be initiated during the 4 week period that follows disease remission.

Ruxience should be administered as two 500 mg IV infusions separated by two weeks, followed by a 500 mg IV infusion every 6 months thereafter. Patients should receive Ruxience for at least 24 months after achievement of remission (absence of clinical signs and symptoms). For patients who may be at higher risk for relapse, physicians should consider a longer duration of Ruxience maintenance therapy, up to 5 years.

Pemphigus vulgaris

Patients treated with Ruxience must be given the patient alert card with each infusion.

The recommended dosage of Ruxience for the treatment of pemphigus vulgaris is 1000 mg administered as an IV infusion followed two weeks later by a second 1000 mg IV infusion in combination with a tapering course of glucocorticoids.

Maintenance treatment

A maintenance infusion of 500 mg IV should be administered at months 12 and 18, and then every 6 months thereafter if needed, based on clinical evaluation.

Treatment of relapse

In the event of relapse, patients may receive 1000 mg IV. The healthcare provider should also consider resuming or increasing the patient's glucocorticoid dose based on clinical evaluation.

Subsequent infusions may be administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.

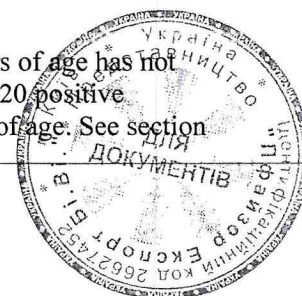
Special populations

Paediatric population

Non-Hodgkin's lymphoma

In paediatric patients from ≥ 6 months to < 18 years of age with previously untreated, advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL, Ruxience should be used in combination with systemic Lymphome Malin B (LMB) chemotherapy (see Tables 1 and 2). The recommended dosage of Ruxience is 375 mg/m² BSA, administered as an IV infusion. No Ruxience dose adjustments, other than by BSA, are required.

The safety and efficacy of rituximab in paediatric patients ≥ 6 months to < 18 years of age has not been established in indications other than previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL. Only limited data are available for patients under 3 years of age. See section 5.1 for further information.



Ruxience should not be used in paediatric patients from birth to < 6 months of age with CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma (see section 5.1).

Table 1 Posology of Ruxience administration for Non-Hodgkin's lymphoma paediatric patients

Cycle	Day of treatment	Administration details
Prephase (COP)	No Ruxience given	-
Induction course 1 (COPDAM1)	Day -2 (corresponding to day 6 of the prephase) 1 st Ruxience infusion	During the 1 st induction course, prednisone is given as part of the chemotherapy course, and should be administered prior to Ruxience.
	Day 1 2 nd Ruxience infusion	Ruxience will be given 48 hours after the first infusion of Ruxience.
Induction course 2 (COPDAM2)	Day -2 3 rd Ruxience infusion	In the 2 nd induction course, prednisone is not given at the time of Ruxience administration.
	Day 1 4 th Ruxience infusion	Ruxience will be given 48 hours after the third infusion of Ruxience.
Consolidation course 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5 th Ruxience infusion	Prednisone is not given at the time of Ruxience administration.
Consolidation course 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6 th Ruxience infusion	Prednisone is not given at the time of Ruxience administration.
Maintenance course 1 (M1)	Day 25 to 28 of consolidation course 2 (CYVE) No Ruxience given	Starts when peripheral counts have recovered from consolidation course 2 (CYVE) with ANC > 1.0 x 10 ⁹ /L/ and platelets > 100 x 10 ⁹ L
Maintenance course 2 (M2)	Day 28 of maintenance course 1 (M1) No Ruxience given	-

ANC = Absolute Neutrophil Count; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)



Table 2 Treatment plan for Non-Hodgkin's lymphoma paediatric patients: Concomitant chemotherapy with Ruxience

Treatment Plan	Patient Staging	Administration details
Group B	Stage III with high LDH level (> N x 2), Stage IV CNS negative	Prephase followed by 4 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 3 g/m ² and 2 consolidation courses (CYM)
Group C	Group C1: B- AL CNS negative, Stage IV & BAL CNS positive and CSF negative	Prephase followed by 6 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 8 g/m ² , 2 consolidation courses (CYVE) and 2 maintenance courses (M1 and M2)
	Group C3: BAL CSF positive, Stage IV CSF positive	
Consecutive courses should be given as soon as blood count recovery and patient's condition allows except for the maintenance courses which are given at 28 day intervals		
BAL = Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF = Cerebrospinal Fluid; CNS = Central Nervous System; HDMTX = High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase		

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)Induction of remission

The recommended dosage of Ruxience for induction of remission therapy in paediatric patients with severe, active GPA or MPA is 375 mg/m² BSA, administered as an IV infusion once weekly for 4 weeks.

The safety and efficacy of rituximab in paediatric patients (≥ 2 to < 18 years of age) has not been established in indications other than severe, active GPA or MPA.

Ruxience should not be used in paediatric patients less than 2 years of age with severe, active GPA or MPA as there is a possibility of an inadequate immune response towards childhood vaccinations against common, vaccine preventable childhood diseases (e.g. measles, mumps, rubella, and poliomyelitis) (see section 5.1).

Elderly

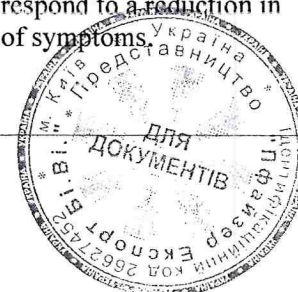
No dose adjustment is required in elderly patients (aged > 65 years).

Method of administration

The prepared Ruxience solution should be administered as an intravenous infusion through a dedicated line. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Patients should be closely monitored for the onset of cytokine release syndrome (see section 4.4). Patients who develop evidence of severe reactions, especially severe dyspnoea, bronchospasm or hypoxia should have the infusion interrupted immediately. Patients with non-Hodgkin's lymphoma should then be evaluated for evidence of tumour lysis syndrome including appropriate laboratory tests and, for pulmonary infiltration, with a chest X-ray. In all patients, the infusion should not be restarted until complete resolution of all symptoms, and normalisation of laboratory values and chest X-ray findings. At this time, the infusion can be initially resumed at not more than one-half the previous rate. If the same severe adverse reactions occur for a second time, the decision to stop the treatment should be seriously considered on a case by case basis.

Mild or moderate infusion-related reactions (IRR) (see section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.



First infusion

The recommended initial rate for infusion is 50 mg/hour; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/hour increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hour.

Subsequent infusions*All indications*

Subsequent doses of Ruxience can be infused at an initial rate of 100 mg/hour, and increased by 100 mg/hour increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/hour.

Paediatric patients – non-Hodgkin's lymphoma

First infusion

The recommended initial rate for infusion is 0.5 mg/kg/hour (maximum 50 mg/hour); it can be escalated by 0.5 mg/kg/hour every 30 minutes if there is no hypersensitivity or infusion-related reactions, to a maximum of 400 mg/hour.

Subsequent infusions

Subsequent doses of Ruxience can be infused at an initial rate of 1 mg/kg/hour (maximum 50 mg/hour); it can be increased by 1 mg/kg/hour every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hour.

Rheumatoid arthritis only

Alternative subsequent, faster, infusion schedule

If patients did not experience a serious infusion-related reaction with their first or subsequent infusions of a dose of 1000 mg Ruxience administered over the standard infusion schedule, a more rapid infusion can be administered for second and subsequent infusions using the same concentration as in previous infusions (4 mg/mL in a 250 mL volume). Initiate at a rate of 250 mg/hour for the first 30 minutes and then 600 mg/hour for the next 90 minutes. If the more rapid infusion is tolerated, this infusion schedule can be used when administering subsequent infusions.

Patients who have clinically significant cardiovascular disease, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion.

4.3 ContraindicationsContraindications for use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Contraindications for use in rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and pemphigus vulgaris

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.



Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Severe heart failure (New York Heart Association Class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease (see section 4.4 regarding other cardiovascular diseases).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

All patients treated with Ruxience for rheumatoid arthritis, GPA, MPA or pemphigus vulgaris must be given the patient alert card with each infusion. The alert card contains important safety information for patients regarding potential increased risk of infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Very rare cases of fatal PML have been reported following use of rituximab. Patients must be monitored at regular intervals for any new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. The clinician should evaluate the patient to determine if the symptoms are indicative of neurological dysfunction, and if so, whether these symptoms are possibly suggestive of PML. Consultation with a Neurologist should be considered as clinically indicated.

If any doubt exists, further evaluation, including MRI scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid (CSF) testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments, should be considered.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g. cognitive, neurological or psychiatric symptoms). Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

If a patient develops PML, the dosing of Ruxience must be permanently discontinued.

Following reconstitution of the immune system in immunocompromised patients with PML, stabilisation or improved outcome has been seen. It remains unknown if early detection of PML and suspension of rituximab therapy may lead to similar stabilisation or improved outcome.

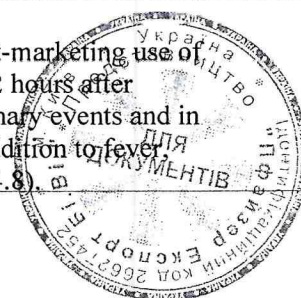
Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Infusion-related reactions

Rituximab is associated with infusion-related reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Cytokine release syndrome may be clinically indistinguishable from acute hypersensitivity reactions.

This set of reactions which includes syndrome of cytokine release, tumour lysis syndrome and anaphylactic and hypersensitivity reactions are described below.

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use of the rituximab intravenous formulation, with an onset ranging within 30 minutes to 2 hours after starting the first rituximab intravenous infusion. They were characterised by pulmonary events and in some cases included rapid tumour lysis and features of tumour lysis syndrome in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see section 4.8).



Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnoea, often accompanied by bronchospasm and hypoxia, in addition to fever, chills, rigors, urticaria, and angioedema. This syndrome may be associated with some features of tumour lysis syndrome such as hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, acute renal failure, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and may be associated with acute respiratory failure and death. The acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or oedema, visible on a chest X-ray. The syndrome frequently manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumour infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution. Patients who develop severe cytokine release syndrome should have their infusion interrupted immediately (see section 4.2) and should receive aggressive symptomatic treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until tumour lysis syndrome and pulmonary infiltration have been resolved or ruled out. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe cytokine release syndrome.

Patients with a high tumour burden or with a high number ($\geq 25 \times 10^9/L$) of circulating malignant cells such as patients with CLL, who may be at higher risk of especially severe cytokine release syndrome, should be treated with extreme caution. These patients should be very closely monitored throughout the first infusion. Consideration should be given to the use of a reduced infusion rate for the first infusion in these patients or a split dosing over two days during the first cycle and any subsequent cycles if the lymphocyte count is still $> 25 \times 10^9/L$.

Infusion-related adverse reactions of all kinds have been observed in 77% of patients treated with rituximab (including cytokine release syndrome accompanied by hypotension and bronchospasm in 10% of patients) (see section 4.8). These symptoms are usually reversible with interruption of rituximab infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistaminic and occasionally oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Please see cytokine release syndrome above for severe reactions.

Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. In contrast to cytokine release syndrome, true hypersensitivity reactions typically occur within minutes after starting infusion. Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g. epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of rituximab. Clinical manifestations of anaphylaxis may appear similar to clinical manifestations of the cytokine release syndrome (described above). Reactions attributed to hypersensitivity have been reported less frequently than those attributed to cytokine release.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia.

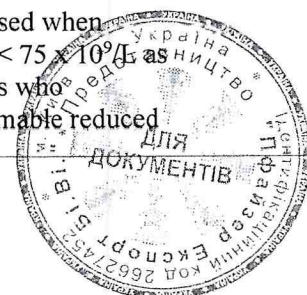
Since hypotension may occur during rituximab administration, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicinal products for 12 hours prior to the Ruxience infusion.

Cardiac disorders

Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with rituximab. Therefore patients with a history of cardiac disease and/or cardiotoxic chemotherapy should be monitored closely.

Haematological toxicities

Although rituximab is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophils $< 1.5 \times 10^9/L$ and/or platelet counts $< 75 \times 10^9/L$ as clinical experience in this population is limited. Rituximab has been used in 21 patients who underwent autologous bone marrow transplantation and other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity.



Regular full blood counts, including neutrophil and platelet counts, should be performed during Ruxience therapy.

Infections

Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with rituximab (see section 4.8). Ruxience should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3).

Physicians should exercise caution when considering the use of Ruxience in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection (see section 4.8).

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in subjects receiving rituximab including fulminant hepatitis with fatal outcome. The majority of these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. Limited information from one study in relapsed/refractory CLL patients suggests that rituximab treatment may also worsen the outcome of primary hepatitis B infections. Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with Ruxience. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with Ruxience. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Very rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during post-marketing use of rituximab in NHL and CLL (see section 4.8). The majority of patients had received rituximab in combination with chemotherapy or as part of a haematopoietic stem cell transplant.

Immunisations

The safety of immunisation with live viral vaccines, following rituximab therapy has not been studied for NHL and CLL patients and vaccination with live virus vaccines is not recommended. Patients treated with Ruxience may receive non-live vaccinations; however with non-live vaccines response rates may be reduced. In a non-randomised study, adult patients with relapsed low-grade NHL who received rituximab monotherapy when compared to healthy untreated controls had a lower rate of response to vaccination with tetanus recall antigen (16% vs. 81%) and Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4% vs. 76% when assessed for > 2-fold increase in antibody titre). For CLL patients, similar results are assumable considering similarities between both diseases but that has not been investigated in clinical trials.

Mean pre-therapeutic antibody titres against a panel of antigens (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, mumps, rubella, varicella) were maintained for at least 6 months after treatment with rituximab.

Skin reactions

Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, with a suspected relationship to rituximab, treatment should be permanently discontinued.

Paediatric population

Only limited data are available for patients under 3 years of age. See section 5.1 for further information.



Rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA), and pemphigus vulgaris

Methotrexate (MTX) naïve populations with rheumatoid arthritis

The use of rituximab is not recommended in MTX-naïve patients since a favourable benefit-risk relationship has not been established.

Infusion-related reactions

Rituximab is associated with infusion-related reactions (IRRs), which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators.

Severe IRRs with fatal outcome have been reported in rheumatoid arthritis patients in the post-marketing setting. In rheumatoid arthritis most infusion-related events reported in clinical trials were mild to moderate in severity. The most common symptoms were allergic reactions like headache, pruritus, throat irritation, flushing, rash, urticaria, hypertension, and pyrexia. In general, the proportion of patients experiencing any infusion reaction was higher following the first infusion than following the second infusion of any treatment course. The incidence of IRR decreased with subsequent courses (see section 4.8). The reactions reported were usually reversible with a reduction in rate, or interruption, of rituximab infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistamine, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Closely monitor patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions. Depending on the severity of the IRR and the required interventions, temporarily or permanently discontinue Ruxience. In most cases, the infusion can be resumed at a 50% reduction in rate (e.g. from 100 mg/hour to 50 mg/hour) when symptoms have completely resolved.

Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g. epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of Ruxience.

There are no data on the safety of rituximab in patients with moderate heart failure (NYHA class III) or severe, uncontrolled cardiovascular disease. In patients treated with rituximab, the occurrence of pre-existing ischemic cardiac conditions becoming symptomatic, such as angina pectoris, has been observed, as well as atrial fibrillation and flutter. Therefore, in patients with a known cardiac history, and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, the risk of cardiovascular complications resulting from infusion reactions should be considered before treatment with Ruxience and patients closely monitored during administration. Since hypotension may occur during rituximab infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicinal products for 12 hours prior to the Ruxience infusion.

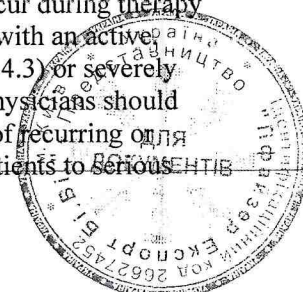
IRRs in patients with GPA, MPA and pemphigus vulgaris were consistent with those seen for rheumatoid arthritis patients in clinical trials and in the post-marketing setting (see section 4.8).

Cardiac disorders

Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with rituximab. Therefore, patients with a history of cardiac disease should be monitored closely (see Infusion-related reactions, above).

Infections

Based on the mechanism of action of rituximab and the knowledge that B cells play an important role in maintaining normal immune response, patients have an increased risk of infection following rituximab therapy (see section 5.1). Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with rituximab (see section 4.8). Ruxience should not be administered to patients with an active severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3) or severely immunocompromised patients (e.g. where levels of CD4 or CD8 are very low). Physicians should exercise caution when considering the use of rituximab in patients with a history of recurring chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious



infection, e.g. hypogammaglobulinaemia (see section 4.8). It is recommended that immunoglobulin levels are determined prior to initiating treatment with Ruxience.

Patients reporting signs and symptoms of infection following Ruxience therapy should be promptly evaluated and treated appropriately. Before giving a subsequent course of Ruxience treatment, patients should be re-evaluated for any potential risk for infections.

Very rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported following use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

Hepatitis B Infections

Cases of hepatitis B reactivation, including those with a fatal outcome, have been reported in rheumatoid arthritis, GPA and MPA patients receiving rituximab.

Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with Ruxience. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with rituximab. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Late neutropenia

Measure blood neutrophils prior to each course of Ruxience, and regularly up to 6-months after cessation of treatment, and upon signs or symptoms of infection (see section 4.8).

Skin reactions

Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event with a suspected relationship to Ruxience, treatment should be permanently discontinued.

Immunisation

Physicians should review the patient's vaccination status and patients should, if possible, be brought up-to-date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Ruxience therapy. Vaccination should be completed at least 4 weeks prior to first administration of Ruxience.

The safety of immunisation with live viral vaccines following rituximab therapy has not been studied. Therefore vaccination with live virus vaccines is not recommended whilst on Ruxience or whilst peripherally B cell depleted.

Patients treated with Ruxience may receive non-live vaccinations; however, response rates to non-live vaccines may be reduced. In a randomised trial, patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab and methotrexate had comparable response rates to tetanus recall antigen (39% vs. 42%), reduced rates to pneumococcal polysaccharide vaccine (43% vs. 82% to at least 2 pneumococcal antibody serotypes), and KLH neoantigen (47% vs. 93%), when given 6 months after rituximab as compared to patients only receiving methotrexate. Should non-live vaccinations be required whilst receiving rituximab therapy, these should be completed at least 4 weeks prior to commencing the next course of rituximab.

In the overall experience of rituximab repeat treatment over one year in rheumatoid arthritis, the proportions of patients with positive antibody titres against *S. pneumoniae*, influenza, mumps, rubella, varicella and tetanus toxoid were generally similar to the proportions at baseline.

Concomitant/sequential use of other DMARDs in rheumatoid arthritis

The concomitant use of Ruxience and anti-rheumatic therapies other than those specified under the rheumatoid arthritis indication and posology is not recommended.



There are limited data from clinical trials to fully assess the safety of the sequential use of other DMARDs (including TNF inhibitors and other biologics) following rituximab (see section 4.5). The available data indicate that the rate of clinically relevant infection is unchanged when such therapies are used in patients previously treated with rituximab, however patients should be closely observed for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used following rituximab therapy.

Malignancy

Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with rituximab in rheumatoid arthritis patients (see section 4.8) the present data do not seem to suggest any increased risk of malignancy. However, the possible risk for the development of solid tumours cannot be excluded at this time.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Currently, there are limited data on possible drug interactions with rituximab.

In CLL patients, co-administration with rituximab did not appear to have an effect on the pharmacokinetics of fludarabine or cyclophosphamide. In addition, there was no apparent effect of fludarabine and cyclophosphamide on the pharmacokinetics of rituximab.

Co-administration with methotrexate had no effect on the pharmacokinetics of rituximab in rheumatoid arthritis patients.

Patients with human anti-mouse antibody (HAMA) or anti-drug antibody (ADA) titres may have allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies.

In patients with rheumatoid arthritis, 283 patients received subsequent therapy with a biologic DMARD following rituximab. In these patients the rate of clinically relevant infection while on rituximab was 6.01 per 100 patient years compared to 4.97 per 100 patient years following treatment with the biologic DMARD.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Due to the long retention time of rituximab in B cell depleted patients, women of childbearing potential should use effective contraceptive methods during and for 12 months following treatment with Ruxience.

Pregnancy

IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier.

B cell levels in human neonates following maternal exposure to rituximab have not been studied in clinical trials. There are no adequate and well-controlled data from studies in pregnant women, however transient B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in some infants born to mothers exposed to rituximab during pregnancy. Similar effects have been observed in animal studies (see section 5.3). For these reasons Ruxience should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.



Breast-feeding

Whether rituximab is excreted in human milk is not known. However, because maternal IgG is excreted in human milk, and rituximab was detectable in milk from lactating monkeys, women should not breast-feed while treated with Ruxience and for 12 months following Ruxience treatment.

Fertility

Animal studies did not reveal deleterious effects of rituximab on reproductive organs.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of rituximab on the ability to drive and use machines have been performed, although the pharmacological activity and adverse reactions reported to date suggest that rituximab would have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Experience from non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia in adults

Summary of the safety profile

The overall safety profile of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and CLL is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance. These patients were treated either with rituximab monotherapy (as induction treatment or maintenance treatment following induction treatment) or in combination with chemotherapy.

The most frequently observed adverse reactions (ADRs) in patients receiving rituximab were IRRs which occurred in the majority of patients during the first infusion. The incidence of infusion-related symptoms decreases substantially with subsequent infusions and is less than 1% after eight doses of rituximab.

Infectious events (predominantly bacterial and viral) occurred in approximately 30-55% of patients during clinical trials in patients with NHL and in 30-50% of patients during clinical trials in patients with CLL.

The most frequently reported or observed serious adverse reactions were:

- IRRs (including cytokine-release syndrome, tumour-lysis syndrome), see section 4.4.
- Infections, see section 4.4.
- Cardiovascular events, see section 4.4.

Other serious ADRs reported include hepatitis B reactivation and PML (see section 4.4.).

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported with rituximab alone or in combination with chemotherapy are summarised in Table 3. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in the order of decreasing seriousness.

The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under "not known".



Table 3 ADRs reported in clinical trials or during post-marketing surveillance in patients with NHL and CLL disease treated with rituximab monotherapy/maintenance or in combination with chemotherapy

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Infections and infestations	bacterial infections, viral infections, +bronchitis	sepsis, +pneumonia, +febrile infection, +herpes zoster, +respiratory tract infection, fungal infections, infections of unknown aetiology, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		serious viral infection ² , Pneumocystis jirovecii	PML	
Blood and lymphatic system disorders	neutropenia, leucopenia, +febrile neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulation disorders, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, lymphadenopathy		transient increase in serum IgM levels ³	late neutropenia ³
Immune system disorders	infusion-related reactions ⁴ , angioedema	hypersensitivity		anaphylaxis	tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome ⁴ , serum sickness	infusion-related acute reversible thrombocytopenia ⁴
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight decrease, peripheral oedema, face oedema, increased LDH, hypocalcaemia				
Psychiatric disorders			depression, nervousness			
Nervous system disorders		paraesthesia, hypoaesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation, dizziness, anxiety	dysgeusia		peripheral neuropathy, facial nerve palsy ⁵	cranial neuropathy, loss of other senses ⁵
Eye disorders		lacrimation disorder, conjunctivitis			severe vision loss ⁵	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus, ear pain				hearing loss ⁵
Cardiac disorders		+myocardial infarction ^{4 and 6} , arrhythmia, +atrial fibrillation, tachycardia, +cardiac disorder	+left ventricular failure, +supraventricular tachycardia, +ventricular tachycardia, +angina, +myocardial ischaemia, bradycardia	severe cardiac disorders ^{4 and 6}	heart failure ^{4 and 6}	



MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Vascular disorders		hypertension, orthostatic hypotension, hypotension			vasculitis (predominately cutaneous), leukocytoclastic vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		bronchospasm ⁴ , respiratory disease, chest pain, dyspnoea, increased cough, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, lung disorder, hypoxia	interstitial lung disease ⁷	respiratory failure ⁴	lung infiltration
Gastrointestinal disorders	nausea	vomiting, diarrhoea, abdominal pain, dysphagia, stomatitis, constipation, dyspepsia, anorexia, throat irritation	abdominal enlargement		gastro-intestinal perforation ⁷	
Skin and subcutaneous tissue disorders	pruritus, rash, +alopecia	urticaria, sweating, night sweats, +skin disorder			severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) ⁷	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		hypertonia, myalgia, arthralgia, back pain, neck pain, pain				
Renal and urinary disorders					renal failure ⁴	
General disorders and administration site conditions	fever, chills, asthenia, headache	tumour pain, flushing, malaise, cold syndrome, +fatigue, +shivering, +multi-organ failure ⁴	infusion site pain			
Investigations	decreased IgG levels					

For each term, the frequency count was based on reactions of all grades (from mild to severe), except for terms marked with "+" where the frequency count was based only on severe (\geq grade 3 NCI common toxicity criteria) reactions. Only the highest frequency observed in the trials is reported.

¹ includes reactivation and primary infections; frequency based on R-FC regimen in relapsed/refractory CLL

² see also section infection below

³ see also section haematologic adverse reactions below

⁴ see also section infusion-related reactions below. Rarely fatal cases reported.

⁵ signs and symptoms of cranial neuropathy. Occurred at various times up to several months after completion of rituximab therapy.

⁶ observed mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and were mostly associated with infusion-related reactions

⁷ includes fatal cases



The following terms have been reported as adverse events during clinical trials, however, were reported at a similar or lower incidence in the rituximab arms compared to control arms: haematotoxicity, neutropenic infection, urinary tract infection, sensory disturbance, pyrexia.

Signs and symptoms suggestive of an infusion-related reaction were reported in more than 50% of patients in clinical trials, and were predominantly seen during the first infusion, usually in the first one to two hours. These symptoms mainly comprised fever, chills and rigors. Other symptoms included flushing, angioedema, bronchospasm, vomiting, nausea, urticaria/rash, fatigue, headache, throat irritation, rhinitis, pruritus, pain, tachycardia, hypertension, hypotension, dyspnoea, dyspepsia, asthenia and features of tumour lysis syndrome. Severe infusion-related reactions (such as bronchospasm, hypotension) occurred in up to 12% of the cases.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia. Exacerbations of pre-existing cardiac conditions such as angina pectoris or congestive heart failure or severe cardiac disorders (heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation), pulmonary oedema, multi-organ failure, tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome, renal failure, and respiratory failure were reported at lower or unknown frequencies. The incidence of infusion-related symptoms decreased substantially with subsequent infusions and is < 1% of patients by the eighth cycle of rituximab (containing) treatment.

Description of selected adverse reactions

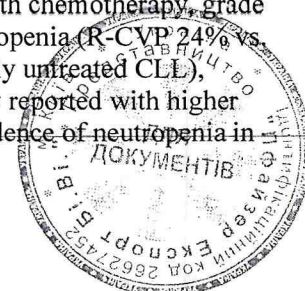
Infections

Rituximab induces B-cell depletion in about 70-80% of patients, but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Localised candida infections as well as Herpes zoster were reported at a higher incidence in the rituximab-containing arm of randomised studies. Severe infections were reported in about 4% of patients treated with rituximab monotherapy. Higher frequencies of infections overall, including grade 3 or 4 infections, were observed during rituximab maintenance treatment up to 2 years when compared to observation. There was no cumulative toxicity in terms of infections reported over a 2-year treatment period. In addition, other serious viral infections either new, reactivated or exacerbated, some of which were fatal, have been reported with rituximab treatment. The majority of patients had received rituximab in combination with chemotherapy or as part of a haematopoietic stem cell transplant. Examples of these serious viral infections are infections caused by the herpes viruses (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus), JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) and hepatitis C virus. Cases of fatal PML that occurred after disease progression and re-treatment have also been reported in clinical trials. Cases of hepatitis B reactivation, have been reported, the majority of which were in patients receiving rituximab in combination with cytotoxic chemotherapy. In patients with relapsed/refractory CLL, the incidence of grade 3/4 hepatitis B infection (reactivation and primary infection) was 2% in R-FC vs. 0% FC. Progression of Kaposi's sarcoma has been observed in rituximab-exposed patients with pre-existing Kaposi's sarcoma. These cases occurred in non-approved indications and the majority of patients were HIV positive.

Haematologic adverse reactions

In clinical trials with rituximab monotherapy given for 4 weeks, haematological abnormalities occurred in a minority of patients and were usually mild and reversible. Severe (grade 3/4) neutropenia was reported in 4.2%, anaemia in 1.1% and thrombocytopenia in 1.7% of the patients. During rituximab maintenance treatment for up to 2 years, leucopenia (5% vs. 2%, grade 3/4) and neutropenia (10% vs. 4%, grade 3/4) were reported at a higher incidence when compared to observation. The incidence of thrombocytopenia was low (< 1%, grade 3/4) and was not different between treatment arms. During the treatment course in studies with rituximab in combination with chemotherapy, grade 3/4 leucopenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% in previously untreated CLL), pancytopenia (R-FC 3% vs. FC 1% in previously untreated CLL) were usually reported with higher frequencies when compared to chemotherapy alone. However, the higher incidence of neutropenia in



patients treated with rituximab and chemotherapy was not associated with a higher incidence of infections and infestations compared to patients treated with chemotherapy alone. Studies in previously untreated and relapsed/refractory CLL have established that in up to 25% of patients treated with R-FC neutropenia was prolonged (defined as neutrophil count remaining below $1 \times 10^9/L$ between day 24 and 42 after the last dose) or occurred with a late onset (defined as neutrophil count below $1 \times 10^9/L$ later than 42 days after last dose in patients with no previous prolonged neutropenia or who recovered prior to day 42) following treatment with rituximab plus FC. There were no differences reported for the incidence of anaemia. Some cases of late neutropenia occurring more than four weeks after the last infusion of rituximab were reported. In the CLL first-line study, Binet stage C patients experienced more adverse events in the R-FC arm compared to the FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In the relapsed/refractory CLL study grade 3/4 thrombocytopenia was reported in 11% of patients in the R-FC group compared to 9% of patients in the FC group.

In studies of rituximab in patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia, transient increases in serum IgM levels have been observed following treatment initiation, which may be associated with hyperviscosity and related symptoms. The transient IgM increase usually returned to at least baseline level within 4 months.

Cardiovascular adverse reactions

Cardiovascular reactions during clinical trials with rituximab monotherapy were reported in 18.8% of patients with the most frequently reported events being hypotension and hypertension. Cases of grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) and angina pectoris during infusion were reported. During maintenance treatment, the incidence of grade 3/4 cardiac disorders was comparable between patients treated with rituximab and observation. Cardiac events were reported as serious adverse events (including atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular failure, myocardial ischaemia) in 3% of patients treated with rituximab compared to < 1% on observation. In studies evaluating rituximab in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3 and 4 cardiac arrhythmias, predominantly supraventricular arrhythmias such as tachycardia and atrial flutter/fibrillation, was higher in the R-CHOP group (14 patients, 6.9%) as compared to the CHOP group (3 patients, 1.5%). All of these arrhythmias either occurred in the context of a rituximab infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease. No difference between the R-CHOP and CHOP group was observed in the incidence of other grade 3 and 4 cardiac events including heart failure, myocardial disease and manifestations of coronary artery disease. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 cardiac disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 3% FC) and in the relapsed/refractory study (4% R-FC, 4% FC).

Respiratory system

Cases of interstitial lung disease, some with fatal outcome have been reported.

Neurologic disorders

During the treatment period (induction treatment phase comprising of R-CHOP for at most eight cycles), four patients (2%) treated with R-CHOP, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment groups in the incidence of other thromboembolic events. In contrast, three patients (1.5%) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 nervous system disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 4% FC) and in the relapsed/refractory study (3% R-FC, 3% FC).

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.



Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal perforation in some cases leading to death has been observed in patients receiving rituximab for treatment of non-Hodgkin lymphoma. In the majority of these cases, rituximab was administered with chemotherapy.

IgG levels

In the clinical trial evaluating rituximab maintenance treatment in relapsed/refractory follicular lymphoma, median IgG levels were below the lower limit of normal (LLN) (< 7 g/L) after induction treatment in both the observation and the rituximab groups. In the observation group, the median IgG level subsequently increased to above the LLN, but remained constant in the rituximab group. The proportion of patients with IgG levels below the LLN was about 60% in the rituximab group throughout the 2 year treatment period, while it decreased in the observation group (36% after 2 years).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with rituximab, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long-term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Patient subpopulations - rituximab monotherapy

Elderly (≥ 65 years)

The incidence of ADRs of all grades and grade 3/4 ADR was similar in elderly patients compared to younger patients (< 65 years).

Bulky disease

There was a higher incidence of grade 3/4 ADRs in patients with bulky disease than in patients without bulky disease (25.6% vs. 15.4%). The incidence of ADRs of any grade was similar in these two groups.

Re-treatment

The percentage of patients reporting ADRs upon re-treatment with further courses of rituximab was similar to the percentage of patients reporting ADRs upon initial exposure (any grade and grade 3/4 ADRs).

Patient subpopulations - rituximab combination therapy

Elderly (≥ 65 years)

The incidence of grade 3/4 blood and lymphatic adverse events was higher in elderly patients compared to younger patients (< 65 years), with previously untreated or relapsed/refractory CLL.

Experience from paediatric DLBCL/BL/BAL/BLLSummary of the safety profile

A multicentre, open-label randomised study of Lymphome Malin B chemotherapy (LMB) with or without rituximab was conducted in paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL.

A total of 309 paediatric patients received rituximab and were included in the safety analysis population. Paediatric patients randomised to the LMB chemotherapy arm with rituximab, or enrolled in the single arm part of the study, were administered rituximab at a dose of 375 mg/m² BSA and received a total of six IV infusions of rituximab (two during each of the two induction courses and one during each of the two consolidation courses of the LMB scheme).



The safety profile of rituximab in paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL was generally consistent in type, nature and severity with the known safety profile in adult NHL and CLL patients. Addition of rituximab to chemotherapy did result in an increased risk of some events including infections (including sepsis) compared to chemotherapy only.

Experience from rheumatoid arthritis

Summary of the safety profile

The overall safety profile of rituximab in rheumatoid arthritis is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance.

The safety profile of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is summarised in the sections below. In clinical trials more than 3100 patients received at least one treatment course and were followed for periods ranging from 6 months to over 5 years; approximately 2400 patients received two or more courses of treatment with over 1000 having received 5 or more courses. The safety information collected during post-marketing experience reflects the expected adverse reaction profile as seen in clinical trials for rituximab (see section 4.4).

Patients received 2 x 1000 mg of rituximab separated by an interval of two weeks; in addition to methotrexate (10-25 mg/week). Rituximab infusions were administered after an intravenous infusion of 100 mg methylprednisolone; patients also received treatment with oral prednisone for 15 days.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in Table 4. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), and very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The most frequent adverse reactions considered due to receipt of rituximab were IRRs. The overall incidence of IRRs in clinical trials was 23% with the first infusion and decreased with subsequent infusions. Serious IRRs were uncommon (0.5% of patients) and were predominantly seen during the initial course. In addition to adverse reactions seen in RA clinical trials for rituximab, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4) and serum sickness-like reaction have been reported during post-marketing experience.

Table 4 Summary of adverse reactions reported in clinical trials or during post-marketing surveillance occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Infections and infestations	upper respiratory tract infection, urinary tract infections	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reactivation of hepatitis B
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia ¹		late neutropenia ²	serum sickness-like reaction
Immune system disorders	³ infusion-related reactions (hypertension, nausea, rash, pyrexia, pruritus,		³ infusion-related reactions (generalised oedema, bronchospasm, wheezing,		



MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
General disorders and administration site conditions	urticaria, throat irritation, hot flush, hypotension, rhinitis, rigors, tachycardia, fatigue, oropharyngeal pain, peripheral oedema, erythema)		laryngeal oedema, angioneurotic oedema, generalised pruritus, anaphylaxis, anaphylactoid reaction)		
Metabolism and nutrition disorders		hypercholesterolemia			
Psychiatric disorders		depression, anxiety			
Nervous system disorders	headache	paraesthesia, migraine, dizziness, sciatica			
Cardiac disorders				angina pectoris, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction	atrial flutter
Gastrointestinal disorders		dyspepsia, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux, mouth ulceration, upper abdominal pain			
Skin and subcutaneous tissue disorders		alopecia			toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), Stevens-Johnson syndrome ⁵
Musculoskeletal and connective tissue disorders		arthralgia / musculoskeletal pain, osteoarthritis, bursitis			
Investigations	decreased IgM levels ⁴	decreased IgG levels ⁴			
<p>¹ Frequency category derived from laboratory values collected as part of routine laboratory monitoring in clinical trials.</p> <p>² Frequency category derived from post-marketing data.</p> <p>³ Reactions occurring during or within 24 hours of infusion. See also infusion-related reactions below. IRRs may occur as a result of hypersensitivity and/or to the mechanism of action.</p> <p>⁴ Includes observations collected as part of routine laboratory monitoring.</p> <p>⁵ Includes fatal cases.</p>					

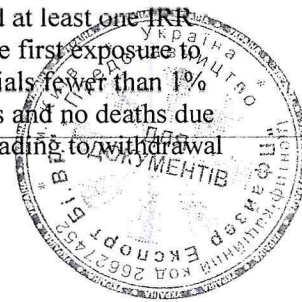
Multiple courses

Multiple courses of treatment are associated with a similar ADR profile to that observed following first exposure. The rate of all ADRs following first rituximab exposure was highest during the first 6 months and declined thereafter. This is mostly accounted for by IRRs (most frequent during the first treatment course), RA exacerbation and infections, all of which were more frequent in the first 6 months of treatment.

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

The most frequent ADRs following receipt of rituximab in clinical studies were IRRs (refer to Table 4). Among the 3189 patients treated with rituximab, 1135 (36%) experienced at least one IRR with 733/3189 (23%) of patients experiencing an IRR following first infusion of the first exposure to rituximab. The incidence of IRRs declined with subsequent infusions. In clinical trials fewer than 1% (17/3189) of patients experienced a serious IRR. There were no CTC Grade 4 IRRs and no deaths due to IRRs in the clinical trials. The proportion of CTC Grade 3 events and of IRRs leading to withdrawal



decreased by course and were rare from course 3 onwards. Premedication with intravenous glucocorticoid significantly reduced the incidence and severity of IRRs (see sections 4.2 and 4.4). Severe IRRs with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

In a trial designed to evaluate the safety of a more rapid rituximab infusion in patients with rheumatoid arthritis, patients with moderate-to-severe active RA who did not experience a serious IRR during or within 24 hours of their first studied infusion were allowed to receive a 2-hour intravenous infusion of rituximab. Patients with a history of a serious infusion reaction to a biologic therapy for RA were excluded from entry. The incidence, types and severity of IRRs were consistent with that observed historically. No serious IRRs were observed.

Infections

The overall rate of infection was approximately 94 per 100 patient years in rituximab treated patients. The infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections and urinary tract infections. The incidence of infections that were serious or required IV antibiotics was approximately 4 per 100 patient years. The rate of serious infections did not show any significant increase following multiple courses of rituximab. Lower respiratory tract infections (including pneumonia) have been reported during clinical trials, at a similar incidence in the rituximab arms compared to control arms.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal outcome have been reported following use of rituximab for the treatment of autoimmune diseases. This includes rheumatoid arthritis and off-label autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving rituximab in combination with cytotoxic chemotherapy, cases of hepatitis B reactivation have been reported (see non-Hodgkin's lymphoma). Reactivation of hepatitis B infection has also been very rarely reported in rheumatoid arthritis patients receiving rituximab (see section 4.4).

Cardiovascular adverse reactions

Serious cardiac reactions were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the rituximab treated patients compared to 1.3 per 100 patient years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac reactions (all or serious) did not increase over multiple courses.

Neurologic events

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Neutropenia

Events of neutropenia were observed with rituximab treatment, the majority of which were transient and mild or moderate in severity. Neutropenia can occur several months after the administration of rituximab (see section 4.4).

In placebo-controlled periods of clinical trials, 0.94% (13/1382) of rituximab treated patients and 0.27% (2/731) of placebo patients developed severe neutropenia.

Neutropenic events, including severe late onset and persistent neutropenia, have been rarely reported in the post-marketing setting, some of which were associated with fatal infections.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.



Laboratory abnormalities

Hypogammaglobulinaemia (IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in RA patients treated with rituximab. There was no increased rate in overall infections or serious infections after the development of low IgG or IgM (see section 4.4).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with rituximab, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long-term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Experience from granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)*Adult induction of remission (GPA/MPA Study 1)*

In GPA/MPA Study 1, 99 adult patients were treated for induction of remission of GPA and MPA with rituximab (375 mg/m², once weekly for 4 weeks) and glucocorticoids (see section 5.1).

The ADRs listed in Table 5 were all adverse reactions which occurred at an incidence of $\geq 5\%$ in the rituximab group and at a higher frequency than the comparator group.



Table 5 Adverse reactions occurring at 6-months in $\geq 5\%$ of adult patients receiving rituximab in GPA/MPA Study 1, and at a higher frequency than the comparator group

MedDRA System Organ Class Adverse reactions	Rituximab (n=99)
Infections and infestations	
Urinary tract infection	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Blood and lymphatic system disorders	
Thrombocytopenia	7%
Immune system disorders	
Cytokine release syndrome	5%
Metabolism and nutrition disorders	
Hyperkalaemia	5%
Psychiatric disorders	
Insomnia	14%
Nervous system disorders	
Dizziness	10%
Tremor	10%
Vascular disorders	
Hypertension	12%
Flushing	5%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	12%
Dyspnoea	11%
Epistaxis	11%
Nasal congestion	6%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Constipation	5%
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Acne	7%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	18%
Arthralgia	15%
Back pain	10%
Muscle weakness	5%
Musculoskeletal pain	5%
Pain in extremities	5%
General disorders and administration site conditions	
Peripheral oedema	16%
Investigations	
Decreased haemoglobin	6%

Adult maintenance treatment (GPA/MPA Study 2)

In GPA/MPA Study 2, a total of 57 adult patients with severe, active GPA and MPA were treated with rituximab for the maintenance of remission (see section 5.1).



Table 6 Adverse reactions occurring in $\geq 5\%$ of adult patients receiving rituximab in GPA/MPA Study 2, and at a higher frequency than the comparator group

MedDRA System Organ Class Adverse reaction	Rituximab (n=57)
Infections and infestations	
Bronchitis	14%
Rhinitis	5%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Dyspnoea	9%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	7%
General disorders and administration site conditions	
Pyrexia	9%
Influenza-like illness	5%
Oedema peripheral	5%
Injury, poisoning and procedural complications	
Infusion-related reactions ¹	12%
¹ Details on infusion-related reactions are provided in the description of selected adverse reactions section.	

The overall safety profile was consistent with the well-established safety profile for rituximab in approved autoimmune indications, including GPA/MPA. Overall, 4% of patients in the rituximab arm experienced adverse events leading to discontinuation. Most adverse events in the rituximab arm were mild or moderate in intensity. No patients in the rituximab arm had fatal adverse events.

The most commonly reported events considered as ADRs were infusion-related reactions and infections.

Long-term follow-up (GPA/MPA Study 3)

In a long-term observational safety study, 97 GPA/MPA patients received treatment with rituximab (mean of 8 infusions [range 1-28]) for up to 4 years, according to their physician's standard practice and discretion. The overall safety profile was consistent with the well-established safety profile of rituximab in RA and GPA/MPA and no new adverse reactions were reported.

Paediatric population

An open-label, single arm study was conducted in 25 paediatric patients with severe, active GPA or MPA. The overall study period consisted of a 6-month remission induction phase with a minimum 18-month follow-up, up to 4.5 years overall. During the follow-up phase, rituximab was given at the discretion of the investigator (17 out of 25 patients received additional rituximab treatment). Concomitant treatment with other immunosuppressive therapy was permitted (see section 5.1).

ADRs were considered as adverse events that occurred at an incidence of $\geq 10\%$. These included: infections (17 patients [68%] in the remission induction phase; 23 patients [92%] in the overall study period), IRRs (15 patients [60%] in the remission induction phase; 17 patients [68%] in the overall study period), and nausea (4 patients [16%] in the remission induction phase; 5 patients [20%] in the overall study period).

During the overall study period, the safety profile of rituximab was consistent with that reported during the remission induction phase.

The safety profile of rituximab in paediatric GPA or MPA patients was consistent in type, nature and severity with the known safety profile in adult patients in the approved autoimmune indications, including adult GPA or MPA.



Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

In GPA/MPA Study 1 (adult induction of remission study), IRRs were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators in the safety population. Of the 99 patients treated with rituximab, 12 (12%) experienced at least one IRR. All IRRs were CTC Grade 1 or 2. The most common IRRs included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. Rituximab was given in combination with intravenous glucocorticoids which may reduce the incidence and severity of these events.

In GPA/MPA Study 2 (adult maintenance study), 7/57 (12%) patients in the rituximab arm experienced at least one infusion-related reaction. The incidence of IRR symptoms was highest during or after the first infusion (9%) and decreased with subsequent infusions (< 4%). All IRR symptoms were mild or moderate and most of them were reported from the SOCs Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders and Skin and Subcutaneous Tissue disorders.

In the clinical trial in paediatric patients with GPA or MPA, the reported IRRs were predominantly seen with the first infusion (8 patients [32%]), and then decreased over time with the number of rituximab infusions (20% with the second infusion, 12% with the third infusion and 8% with the fourth infusion). The most common IRR symptoms reported during the remission induction phase were: headache, rash, rhinorrhea and pyrexia (8%, for each symptom). The observed symptoms of IRRs were similar to those known in adult GPA or MPA patients treated with rituximab. The majority of IRRs were Grade 1 and Grade 2, there were two non-serious Grade 3 IRRs, and no Grade 4 or 5 IRRs reported. One serious Grade 2 IRR (generalized oedema which resolved with treatment) was reported in one patient (see section 4.4).

Infections

In GPA/MPA Study 1, the overall rate of infection was approximately 237 per 100 patient years (95% CI 197 - 285) at the 6-month primary endpoint. Infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections, herpes zoster and urinary tract infections. The rate of serious infections was approximately 25 per 100 patient years. The most frequently reported serious infection in the rituximab group was pneumonia at a frequency of 4%.

In GPA/MPA Study 2, 30/57 (53%) patients in the rituximab arm experienced infections. The incidence of all grade infections was similar between the arms. Infections were predominately mild to moderate. The most common infections in the rituximab arm included upper respiratory tract infections, gastroenteritis, urinary tract infections and herpes zoster. The incidence of serious infections was similar in both arms (approximately 12%). The most commonly reported serious infection in the rituximab group was mild or moderate bronchitis.

In the clinical trial in paediatric patients with severe, active GPA and MPA, 91% of reported infections were non-serious and 90% were mild to moderate.

The most common infections in the overall phase were: upper respiratory tract infections (URTIs) (48%), influenza (24%), conjunctivitis (20%), nasopharyngitis (20%), lower respiratory tract infections (16%), sinusitis (16%), viral URTIs (16%), ear infection (12%), gastroenteritis (12%), pharyngitis (12%), urinary tract infection (12%). Serious infections were reported in 7 patients (28%), and included: influenza (2 patients [8%]) and lower respiratory tract infection (2 patients [8%]) as the most frequently reported events.

Malignancies

In GPA/MPA Study 1, the incidence of malignancy in rituximab treated patients in the GPA and MPA clinical study was 2.00 per 100 patient years at the study common closing date (when the final patient had completed the follow-up period). On the basis of standardised incidence ratios, the incidence of malignancies appears to be similar to that previously reported in patients with ANCA-associated vasculitis.



In the paediatric clinical trial, no malignancies were reported with a follow-up period of up to 54 months.

Cardiovascular adverse reactions

In GPA/MPA Study 1, cardiac events occurred at a rate of approximately 273 per 100 patient years (95% CI 149-470) at the 6-month primary endpoint. The rate of serious cardiac events was 2.1 per 100 patient years (95% CI 3-15). The most frequently reported events were tachycardia (4%) and atrial fibrillation (3%) (see section 4.4).

Neurologic events

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported in autoimmune conditions. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Hepatitis-B reactivation

A small number of cases of hepatitis-B reactivation, some with fatal outcome, have been reported in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients receiving rituximab in the post-marketing setting.

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in adult and paediatric GPA and MPA patients treated with rituximab.

In GPA/MPA Study 1, at 6 months, in the rituximab group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group. The rate of overall infections and serious infections was not increased after the development of low IgA, IgG or IgM.

In GPA/MPA Study 2, no clinically meaningful differences between the two treatment arms or decreases in total immunoglobulin, IgG, IgM or IgA levels were observed throughout the trial.

In the paediatric clinical trial, during the overall study period, 3/25 (12%) patients reported an event of hypogammaglobulinaemia, 18 patients (72%) had prolonged (defined as Ig levels below lower limit of normal for at least 4 months) low IgG levels (of whom 15 patients also had prolonged low IgM). Three patients received treatment with intravenous immunoglobulin (IV-Ig). Based on limited data, no firm conclusions can be drawn regarding whether prolonged low IgG and IgM led to an increased risk of serious infection in these patients. The consequences of long-term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Neutropenia

In GPA/MPA Study 1, 24% of patients in the rituximab group (single course) and 23% of patients in the cyclophosphamide group developed CTC grade 3 or greater neutropenia. Neutropenia was not associated with an observed increase in serious infection in rituximab-treated patients.

In GPA/MPA Study 2, the incidence of all-grade neutropenia was 0% for rituximab-treated patients vs 5% for azathioprine treated patients.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.



Experience from pemphigus vulgaris

Summary of the safety profile in PV Study 1 (Study ML22196) and PV Study 2 (Study WA29330)

The safety profile of rituximab in combination with short-term, low-dose glucocorticoids in the treatment of patients with pemphigus vulgaris was studied in a Phase 3, randomised, controlled, multicentre, open-label study in pemphigus patients that included 38 pemphigus vulgaris (PV) patients randomised to the rituximab group (PV Study 1). Patients randomised to the rituximab group received an initial 1000 mg IV on Study Day 1 and a second 1000 mg IV on Study Day 15. Maintenance doses of 500 mg IV were administered at months 12 and 18. Patients could receive 1000 mg IV at the time of relapse (see section 5.1).

In PV Study 2, a randomised, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicentre study evaluating the efficacy and safety of rituximab compared with mycophenolate mofetil (MMF) in patients with moderate-to-severe PV requiring oral corticosteroids, 67 PV patients received treatment with rituximab (initial 1000 mg IV on Study Day 1 and a second 1000 mg IV on Study Day 15 repeated at Weeks 24 and 26) for up to 52 weeks (see section 5.1).

The safety profile of rituximab in PV was consistent with the established safety profile in other approved autoimmune indications.

Tabulated list of adverse reactions for PV Studies 1 and 2

Adverse reactions from PV Studies 1 and 2 are presented in Table 7. In PV Study 1, ADRs were defined as adverse events which occurred at a rate of $\geq 5\%$ among rituximab-treated PV patients, with a $\geq 2\%$ absolute difference in incidence between the rituximab-treated group and the standard-dose prednisone group up to month 24. No patients were withdrawn due to ADRs in PV Study 1. In PV Study 2, ADRs were defined as adverse events occurring in $\geq 5\%$ of patients in the rituximab arm and assessed as related.

Table 7 Adverse reactions in rituximab-treated pemphigus vulgaris patients in PV Study 1 (up to Month 24) and PV Study 2 (up to Week 52)

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common
Infections and infestations	upper respiratory tract infection	herpes virus infection, herpes zoster, oral herpes, conjunctivitis, nasopharyngitis, oral candidiasis, urinary tract infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)		skin papilloma
Psychiatric disorders	persistent depressive disorder	major depression, irritability
Nervous system disorders	headache	dizziness
Cardiac disorders		tachycardia
Gastrointestinal disorders		abdominal pain upper
Skin and subcutaneous tissue disorders	alopecia	pruritus, urticaria, skin disorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders		musculoskeletal pain, arthralgia, back pain
General disorders and administration site conditions		fatigue, asthenia, pyrexia
Injury, poisoning and procedural complications	infusion-related reactions*	
*Infusion-related reactions for PV Study 1 included symptoms collected on the next scheduled visit after each infusion, and adverse events occurring on the day of or one day after the infusion. The most common infusion-related reaction symptoms/Preferred Terms for PV Study 1 included headaches, chills, high blood pressure, nausea, asthenia and pain.		
The most common infusion-related reaction symptoms/Preferred Terms for PV Study 2 were dyspnoea, erythema, hyperhidrosis, flushing/hot flush, hypotension/low blood pressure and rash/rash pruritic.		



Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

In PV Study 1, infusion-related reactions were common (58%). Nearly all infusion-related reactions were mild to moderate. The proportion of patients experiencing an infusion-related reaction was 29% (11 patients), 40% (15 patients), 13% (5 patients), and 10% (4 patients) following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. No patients were withdrawn from treatment due to infusion-related reactions. Symptoms of infusion-related reactions were similar in type and severity to those seen in RA and GPA/MPA patients.

In PV Study 2, IRRs occurred primarily at the first infusion and the frequency of IRRs decreased with subsequent infusions: 17.9%, 4.5%, 3% and 3% of patients experienced IRRs at the first, second, third, and fourth infusions, respectively. In 11/15 patients who experienced at least one IRR, the IRRs were Grade 1 or 2. In 4/15 patients, Grade ≥ 3 IRRs were reported and led to discontinuation of rituximab treatment; three of the four patients experienced serious (life-threatening) IRRs. Serious IRRs occurred at the first (2 patients) or second (1 patient) infusion and resolved with symptomatic treatment.

Infections

In PV Study 1, 14 patients (37%) in the rituximab group experienced treatment-related infections compared to 15 patients (42%) in the standard-dose prednisone group. The most common infections in the rituximab group were herpes simplex and zoster infections, bronchitis, urinary tract infection, fungal infection and conjunctivitis. Three patients (8%) in the rituximab group experienced a total of 5 serious infections (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, infective thrombosis, intervertebral discitis, lung infection, *Staphylococcal* sepsis) and one patient (3%) in the standard-dose prednisone group experienced a serious infection (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia).

In PV Study 2, 42 patients (62.7%) in the rituximab arm experienced infections. The most common infections in the rituximab group were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, oral candidiasis and urinary tract infection. Six patients (9%) in the rituximab arm experienced serious infections.

Laboratory abnormalities

In PV Study 2, in the rituximab arm, transient decreases in lymphocyte count, driven by decreases in the peripheral T-cell populations, as well as a transient decrease in phosphorus level were very commonly observed post-infusion. These were considered to be induced by IV methylprednisolone premedication infusion.

In PV Study 2, low IgG levels were commonly observed and low IgM levels were very commonly observed; however, there was no evidence of an increased risk of serious infections after the development of low IgG or IgM.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Limited experience with doses higher than the approved dose of intravenous rituximab formulation is available from clinical trials in humans. The highest intravenous dose of rituximab tested in humans to date is 5000 mg (2250 mg/m²), tested in a dose escalation study in patients with CLL. No additional safety signals were identified.

Patients who experience overdose should have immediate interruption of their infusion and be closely monitored.



In the post-marketing setting five cases of rituximab overdose have been reported. Three cases had no reported adverse event. The two adverse events that were reported were flu-like symptoms, with a dose of 1.8 g of rituximab and fatal respiratory failure, with a dose of 2 g of rituximab.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01X C02

Ruxience is a biosimilar medicinal product. Detailed information is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen, CD20, a non-glycosylated phosphoprotein, located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on > 95% of all B cell non-Hodgkin's lymphomas.

CD20 is found on both normal and malignant B cells, but not on haematopoietic stem cells, pro-B cells, normal plasma cells or other normal tissue. This antigen does not internalise upon antibody binding and is not shed from the cell surface. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding.

The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes and the Fc domain can recruit immune effector functions to mediate B cell lysis. Possible mechanisms of effector-mediated cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) resulting from C1q binding, and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by one or more of the Fcγ receptors on the surface of granulocytes, macrophages and NK cells. Rituximab binding to CD20 antigen on B lymphocytes has also been demonstrated to induce cell death via apoptosis.

Peripheral B cell counts declined below normal following completion of the first dose of rituximab. In patients treated for haematological malignancies, B cell recovery began within 6 months of treatment and generally returned to normal levels within 12 months after completion of therapy, although in some patients this may take longer (up to a median recovery time of 23 months post-induction therapy). In rheumatoid arthritis patients, immediate depletion of B cells in the peripheral blood was observed following two infusions of 1000 mg rituximab separated by a 14-day interval. Peripheral blood B cell counts begin to increase from week 24 and evidence for repopulation is observed in the majority of patients by week 40, whether rituximab was administered as monotherapy or in combination with methotrexate. A small proportion of patients had prolonged peripheral B cell depletion lasting 2 years or more after their last dose of rituximab. In patients with GPA or MPA, the number of peripheral blood B cells decreased to < 10 cells/μL after two weekly infusions of rituximab 375 mg/m², and remained at that level in most patients up to the 6 month timepoint. The majority of patients (81%) showed signs of B cell return, with counts > 10 cells/μL by month 12, increasing to 87% of patients by month 18.

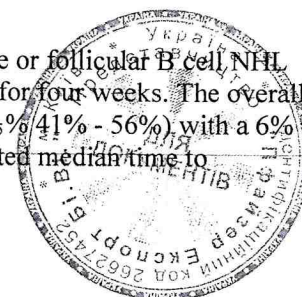
Clinical experience in Non-Hodgkin's lymphoma and in chronic lymphocytic leukaemia

Follicular lymphoma

Monotherapy

Initial treatment, weekly for 4 doses

In the pivotal trial, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m² of rituximab as an intravenous infusion once weekly for four weeks. The overall response rate (ORR) in the intent-to-treat (ITT) population was 48% (CI_{95%} 41% - 56%) with a 6% complete response (CR) and a 42% partial response (PR) rate. The projected median time to



progression (TTP) for responding patients was 13.0 months. In a subgroup analysis, the ORR was higher in patients with IWF B, C, and D histological subtypes as compared to IWF A subtype (58% vs. 12%), higher in patients whose largest lesion was < 5 cm vs. > 7 cm in greatest diameter (53% vs. 38%), and higher in patients with chemosensitive relapse as compared to chemoresistant (defined as duration of response < 3 months) relapse (50% vs. 22%). ORR in patients previously treated with autologous bone marrow transplant (ABMT) was 78% versus 43% in patients with no ABMT. Neither age, sex, lymphoma grade, initial diagnosis, presence or absence of bulky disease, normal or high LDH nor presence of extranodal disease had a statistically significant effect (Fisher's exact test) on response to rituximab. A statistically significant correlation was noted between response rates and bone marrow involvement. 40% of patients with bone marrow involvement responded compared to 59% of patients with no bone marrow involvement ($p=0.0186$). This finding was not supported by a stepwise logistic regression analysis in which the following factors were identified as prognostic factors: histological type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses

In a multicentre, single-arm trial, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m² of rituximab as intravenous infusion weekly for eight doses. The ORR was 57% (95% Confidence interval (CI); 41% – 73%; CR 14%, PR 43%) with a projected median TTP for responding patients of 19.4 months (range 5.3 to 38.9 months).

Initial treatment, bulky disease, weekly for 4 doses

In pooled data from three trials, 39 patients with relapsed or chemoresistant, bulky disease (single lesion ≥ 10 cm in diameter), low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m² of rituximab as intravenous infusion weekly for four doses. The ORR was 36% (CI_{95%} 21% – 51%; CR 3%, PR 33%) with a median TTP for responding patients of 9.6 months (range 4.5 to 26.8 months).

Re-treatment, weekly for 4 doses

In a multicentre, single-arm trial, 58 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL, who had achieved an objective clinical response to a prior course of rituximab, were re-treated with 375 mg/m² of rituximab as intravenous infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of rituximab before enrolment and thus were given a third course in the study. Two patients were re-treated twice in the study. For the 60 re-treatments on study, the ORR was 38% (CI_{95%} 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) with a projected median TTP for responding patients of 17.8 months (range 5.4 – 26.6). This compares favourably with the TTP achieved after the prior course of rituximab (12.4 months).

Initial treatment, in combination with chemotherapy

In an open-label randomised trial, a total of 322 previously untreated patients with follicular lymphoma were randomised to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m²/day on days 1 - 5) every 3 weeks for 8 cycles or rituximab 375 mg/m² in combination with CVP (R-CVP). Rituximab was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) received therapy and were analysed for efficacy. The median follow-up of patients was 53 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (27 months vs. 6.6 months, $p < 0.0001$, log-rank test). The proportion of patients with a tumour response (CR, CRu, PR) was significantly higher ($p < 0.0001$ Chi-Square test) in the R-CVP group (80.9%) than the CVP group (57.2%). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression or death compared to CVP, 33.6 months and 14.7 months, respectively ($p < 0.0001$, log-rank test). The median duration of response was 37.7 months in the R-CVP group and was 13.5 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test).

The difference between the treatment groups with respect to overall survival showed a significant clinical difference ($p=0.029$, log-rank test stratified by centre): survival rates at 53 months were 80.9% for patients in the R-CVP group compared to 71.1% for patients in the CVP group.



Results from three other randomised trials using rituximab in combination with chemotherapy regimen other than CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) have also demonstrated significant improvements in response rates, time-dependent parameters as well as in overall survival. Key results from all four studies are summarised in Table 8.

Table 8 Summary of key results from four phase III randomised studies evaluating the benefit of rituximab with different chemotherapy regimens in follicular lymphoma

Study	Treatment, N	Median FU, months	ORR, %	CR, %	Median TTF/PFS/EFS, Months	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14.7 33.6 p < 0.0001	53-months 71.1 80.9 p = 0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2.6 years Not reached p < 0.001	18-months 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28.8 Not reached p < 0.0001	48-months 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Not reached p < 0.0001	42-months 84 91 p = 0.029

EFS – Event Free Survival

TTP – Time to progression or death

PFS – Progression-Free Survival

TTF – Time to Treatment Failure

OS rates – survival rates at the time of the analyses

Maintenance therapy

Previously untreated follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multicentre, phase III trial 1193 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma received induction therapy with R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) or R-FCM (n=44), according to the investigators' choice. A total of 1078 patients responded to induction therapy, of which 1018 were randomised to rituximab maintenance therapy (n=505) or observation (n=513). The two treatment groups were well balanced with regards to baseline characteristics and disease status. Rituximab maintenance treatment consisted of a single infusion of rituximab at 375 mg/m² body surface area given every 2 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The pre-specified primary analysis was conducted at a median observation time of 25 months from randomisation, maintenance therapy with rituximab resulted in a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint of investigator assessed progression-free survival (PFS) as compared to observation in patients with previously untreated follicular lymphoma (Table 9).

Significant benefit from maintenance treatment with rituximab was also seen for the secondary endpoints event-free survival (EFS), time to next anti-lymphoma treatment (TNLT) time to next chemotherapy (TNCT) and overall response rate (ORR) in the primary analysis (Table 9).

Data from extended follow-up of patients in the study (median follow-up 9 years) confirmed the long-term benefit of rituximab maintenance therapy in terms of PFS, EFS, TNLT and TNCT (Table 9).



Table 9 Overview of efficacy results for rituximab maintenance vs. observation at the protocol-defined primary analysis and after 9 years median follow-up (final analysis)

	Primary analysis (median FU: 25 months)		Final analysis (median FU: 9.0 years)	
	Observation N=513	Rituximab N=505	Observation N=513	Rituximab N=505
Primary efficacy				
Progression-free survival (median)	NR	NR	4.06 years	10.49 years
log-rank p value	<0.0001		<0.0001	
hazard ratio (95% CI)	0.50 (0.39, 0.64)		0.61 (0.52, 0.73)	
risk reduction	50%		39%	
Secondary efficacy				
Overall survival (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p value	0.7246		0.7948	
hazard ratio (95% CI)	0.89 (0.45, 1.74)		1.04 (0.77, 1.40)	
risk reduction	11%		-6%	
Event-free survival (median)	38 months	NR	4.04 years	9.25 years
log-rank p value	<0.0001		<0.0001	
hazard ratio (95% CI)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	
risk reduction	46%		36%	
TNLT (median)	NR	NR	6.11 years	NR
log-rank p value	0.0003		<0.0001	
hazard ratio (95% CI)	0.61 (0.46, 0.80)		0.66 (0.55, 0.78)	
risk reduction	39%		34%	
TNCT (median)	NR	NR	9.32 years	NR
log-rank p value	0.0011		0.0004	
hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.44, 0.82)		0.71 (0.59, 0.86)	
risk reduction	40%		39%	
Overall response rate*	55%	74%	61%	79%
chi-squared test p value	<0.0001		<0.0001	
odds ratio (95% CI)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Complete response (CR/CRu) rate*	48%	67%	53%	67%
chi-squared test p value	<0.0001		<0.0001	
odds ratio (95% CI)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

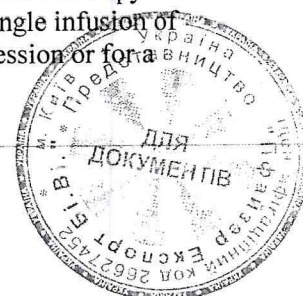
* at end of maintenance/observation; final analysis results based on median follow-up of 73 months.

FU: follow-up; NR: not reached at time of clinical cut off, TNCT: time to next chemotherapy treatment; TNLT: time to next anti lymphoma treatment.

Rituximab maintenance treatment provided consistent benefit in all predefined subgroups tested: gender (male, female), age (< 60 years, ≥ 60 years), FLIPI score (<=1, 2 or ≥ 3), induction therapy (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) and regardless of the quality of response to induction treatment (CR, CRu or PR). Exploratory analyses of the benefit of maintenance treatment showed a less pronounced effect in elderly patients (> 70 years of age), however sample sizes were small.

Relapsed/Refractory follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multicentre, phase III trial, 465 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma were randomised in a first step to induction therapy with either CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) or rituximab plus CHOP (R-CHOP, n=234). The two treatment groups were well balanced with regard to baseline characteristics and disease status. A total of 334 patients achieving a complete or partial remission following induction therapy were randomised in a second step to rituximab maintenance therapy (n=167) or observation (n=167). Rituximab maintenance treatment consisted of a single infusion of rituximab at 375 mg/m² body surface area given every 3 months until disease progression or for a maximum period of two years.



The final efficacy analysis included all patients randomised to both parts of the study. After a median observation time of 31 months for patients randomised to the induction phase, R-CHOP significantly improved the outcome of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma when compared to CHOP (see Table 10).

Table 10 Induction phase: overview of efficacy results for CHOP vs. R-CHOP (31 months median observation time)

	CHOP	R-CHOP	p-value	Risk Reduction ¹⁾
Primary efficacy				
ORR ²⁾	74%	87%	0.0003	Na
CR ²⁾	16%	29%	0.0005	Na
PR ²⁾	58%	58%	0.9449	Na

¹⁾ Estimates were calculated by hazard ratios

²⁾ Last tumour response as assessed by the investigator. The "primary" statistical test for "response" was the trend test of CR versus PR versus non-response ($p < 0.0001$)

Abbreviations: NA, not available; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response

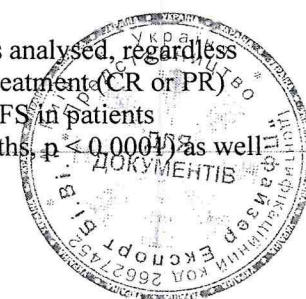
For patients randomised to the maintenance phase of the trial, the median observation time was 28 months from maintenance randomisation. Maintenance treatment with rituximab led to a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint, PFS, (time from maintenance randomisation to relapse, disease progression or death) when compared to observation alone ($p < 0.0001$ log-rank test). The median PFS was 42.2 months in the rituximab maintenance arm compared to 14.3 months in the observation arm. Using a cox regression analysis, the risk of experiencing progressive disease or death was reduced by 61% with rituximab maintenance treatment when compared to observation (95% CI; 45%-72%). Kaplan-Meier estimated progression-free rates at 12 months were 78% in the rituximab maintenance group vs. 57% in the observation group. An analysis of overall survival confirmed the significant benefit of rituximab maintenance over observation ($p=0.0039$ log-rank test). Rituximab maintenance treatment reduced the risk of death by 56% (95% CI; 22%-75%).

Table 11 Maintenance phase: overview of efficacy results rituximab vs. observation (28 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	Observation (N=167)	Rituximab (N=167)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	14.3	42.2	< 0.0001	61%
Overall survival	NR	NR	0.0039	56%
Time to new lymphoma treatment	20.1	38.8	< 0.0001	50%
Disease-free survival ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Subgroup analysis PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: not reached; ^a: only applicable to patients achieving a CR

The benefit of rituximab maintenance treatment was confirmed in all subgroups analysed, regardless of induction regimen (CHOP or R-CHOP) or quality of response to induction treatment (CR or PR) (Table 11). Rituximab maintenance treatment significantly prolonged median PFS in patients responding to CHOP induction therapy (median PFS 37.5 months vs. 11.6 months, $p < 0.0001$) as well



as in those responding to R-CHOP induction (median PFS 51.9 months vs. 22.1 months, $p=0.0071$). Although subgroups were small, rituximab maintenance treatment provided a significant benefit in terms of overall survival for both patients responding to CHOP and patients responding to R-CHOP, although longer follow-up is required to confirm this observation.

Adult diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

In a randomised, open-label trial, a total of 399 previously untreated elderly patients (age 60 to 80 years) with diffuse large B cell lymphoma received standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m²/day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles, or rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab was administered on the first day of the treatment cycle.

The final efficacy analysis included all randomised patients (197 CHOP, 202 R-CHOP), and had a median follow-up duration of approximately 31 months. The two treatment groups were well balanced in baseline disease characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP treatment was associated with a clinically relevant and statistically significant improvement in the duration of event-free survival (the primary efficacy parameter; where events were death, relapse or progression of lymphoma, or institution of a new anti-lymphoma treatment) ($p = 0.0001$). Kaplan-Meier estimates of the median duration of event-free survival were 35 months in the R-CHOP arm compared to 13 months in the CHOP arm, representing a risk reduction of 41%. At 24 months, estimates for overall survival were 68.2% in the R-CHOP arm compared to 57.4% in the CHOP arm. A subsequent analysis of the duration of overall survival, carried out with a median follow-up duration of 60 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment ($p=0.0071$), representing a risk reduction of 32%.

The analysis of all secondary parameters (response rates, progression-free survival, disease-free survival, duration of response) verified the treatment effect of R-CHOP compared to CHOP. The complete response rate after cycle 8 was 76.2% in the R-CHOP group and 62.4% in the CHOP group ($p=0.0028$). The risk of disease progression was reduced by 46% and the risk of relapse by 51%. In all patient subgroups (gender, age, age adjusted IPI, Ann Arbor stage, ECOG, β_2 microglobulin, LDH, albumin, B symptoms, bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (R-CHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95 respectively. R-CHOP was associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age adjusted IPI.

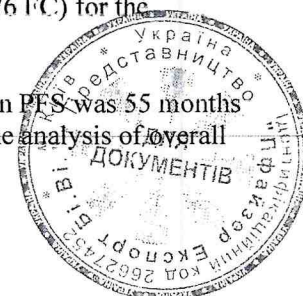
Clinical laboratory findings

Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), no responses were noted. Of 356 patients evaluated for anti-drug antibody (ADA), 1.1% (4 patients) were positive.

Chronic lymphocytic leukaemia

In two open-label randomised trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomised to receive either FC chemotherapy (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², days 1-3) every 4 weeks for 6 cycles or rituximab in combination with FC (R-FC). Rituximab was administered at a dosage of 375 mg/m² during the first cycle one day prior to chemotherapy and at a dosage of 500 mg/m² on day 1 of each subsequent treatment cycle. Patients were excluded from the study in relapsed/refractory CLL if they had previously been treated with monoclonal antibodies or if they were refractory (defined as failure to achieve a partial remission for at least 6 months) to fludarabine or any nucleoside analogue. A total of 810 patients (403 R-FC, 407 FC) for the first-line study (Table 12a and Table 12b) and 552 patients (276 R-FC, 276 FC) for the relapsed/refractory study (Table 13) were analysed for efficacy.

In the first-line study, after a median observation time of 48.1 months, the median PFS was 55 months in the R-FC group and 33 months in the FC group ($p < 0.0001$, log-rank test). The analysis of overall



survival showed a significant benefit of R-FC treatment over FC chemotherapy alone ($p = 0.0319$, log-rank test) (Table 12a). The benefit in terms of PFS was consistently observed in most patient subgroups analysed according to disease risk at baseline (i.e. Binet stages A-C) (Table 12b).

Table 12a First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia
Overview of efficacy results for rituximab plus FC vs. FC alone - 48.1 months median observation time

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Overall survival	NR	NR	0.0319	27%
Event free survival	31.3	51.8	<0.0001	44%
Response rate (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR rates	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duration of response*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Disease free survival (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Time to new treatment	47.2	69.7	<0.0001	42%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test. NR: not reached; n.a.: not applicable

*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR

** : only applicable to patients achieving a CR

Table 12b First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia
Hazard ratios of progression-free survival according to Binet stage (ITT) – 48.1 months median observation time

Progression-free survival (PFS)	Number of patients		Hazard Ratio (95% CI)	p-value (Wald test, not adjusted)
	FC	R-FC		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Confidence Interval

In the relapsed/refractory study, the median progression-free survival (primary endpoint) was 30.6 months in the R-FC group and 20.6 months in the FC group ($p=0.0002$, log-rank test). The benefit in terms of PFS was observed in almost all patient subgroups analysed according to disease risk at baseline. A slight but not significant improvement in overall survival was reported in the R-FC compared to the FC arm.



Table 13 Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia - overview of efficacy results for rituximab plus FC vs. FC alone (25.3 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Overall survival	51.9	NR	0.2874	17%
Event free survival	19.3	28.7	0.0002	36%
Response rate (CR, nPR, or PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
CR rates	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duration of response *	27.6	39.6	0.0252	31%
Disease free survival (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Time to new CLL treatment	34.2	NR	0.0024	35%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test.

*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR; NR: not reached n.a. not applicable

** : only applicable to patients achieving a CR;

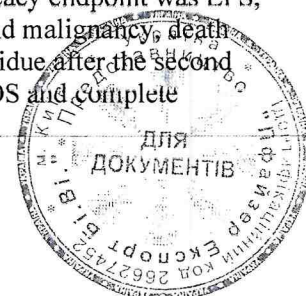
Results from other supportive studies using rituximab in combination with other chemotherapy regimens (including CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine and cladribine) for the treatment of previously untreated and/or relapsed/refractory CLL patients have also demonstrated high overall response rates with benefit in terms of PFS rates, albeit with modestly higher toxicity (especially myelotoxicity). These studies support the use of rituximab with any chemotherapy.

Data in approximately 180 patients pre-treated with rituximab have demonstrated clinical benefit (including CR) and are supportive for rituximab re-treatment.

Paediatric population

A multicentre, open-label, randomised study of Lymphome Malin B (LMB) chemotherapy (corticosteroids, vincristine, cyclophosphamide, high-dose methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide and triple drug [methotrexate/cytarabine/ corticosteroid] intrathecal therapy) alone or in combination with rituximab was conducted in paediatric patients with previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL. Advanced stage is defined as Stage III with elevated LDH level ("B-high"), [LDH > twice the institutional upper limit of the adult normal values (> Nx2)] or any stage IV or BAL. Patients were randomised to receive either LMB chemotherapy or six IV infusions of rituximab at a dose of 375 mg/m² BSA in combination with LMB chemotherapy (two during each of the two induction courses and one during each of the two consolidation courses) as per the LMB scheme. A total of 328 randomised patients were included in the efficacy analyses, of which one patient under 3 years of age received rituximab in combination with LMB chemotherapy.

The two treatment arms, LMB (LMB chemotherapy) and R-LMB (LMB chemotherapy with rituximab), were well balanced with regards to baseline characteristics. Patients had a median age of 7 and 8 years in the LMB arm and R-LMB arm, respectively. Approximately half of patients were in Group B (50.6% in the LMB arm and 49.4% in the R-LMB arm), 39.6% in Group C1 in both arms, and 9.8% and 11.0% were in Group C3 in the LMB and R-LMB arms, respectively. Based on Murphy staging, most patients were either BL stage III (45.7% in the LMB arm and 43.3% in the R-LMB arm) or BAL, CNS negative (21.3% in the LMB arm and 24.4% in the R-LMB arm). Less than half of the patients (45.1% in both arms) had bone marrow involvement, and most patients (72.6% in the LMB arm and 73.2% in the R-LMB arm) had no CNS involvement. The primary efficacy endpoint was EFS, where an event was defined as occurrence of progressive disease, relapse, second malignancy, death from any cause, or non-response as evidenced by detection of viable cells in residue after the second CYVE course, whichever occurs first. The secondary efficacy endpoints were OS and complete remission.



At the pre-specified interim analysis with approximately 1 year of median follow-up, clinically relevant improvement in the primary endpoint of EFS was observed, with 1-year rate estimates of 94.2% (95% CI, 88.5% - 97.2%) in the R-LMB arm vs. 81.5% (95% CI, 73.0% - 87.8%) in the LMB arm, and adjusted Cox HR 0.33 (95% CI, 0.14 - 0.79). Upon IDMC (independent data monitoring committee) recommendation based on this result, the randomisation was halted and patients in the LMB arm were allowed to cross over to receive rituximab.

Primary efficacy analyses were performed in 328 randomised patients with a median follow-up of 3.1 years. The results are described in Table 14.

Table 14 Overview of primary efficacy results (ITT population)

Analysis	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 events	10 events
	One-sided log-rank test p-value 0.0006	
	Adjusted Cox HR 0.32 (90% CI: 0.17, 0.58)	
3-year EFS rates	82.3% (95% CI: 75.7%, 87.5%)	93.9% (95% CI: 89.1%, 96.7%)
OS	20 deaths	8 deaths
	One-sided log-rank test p-value 0.0061	
	Adjusted Cox model HR 0.36 (95% CI: 0.16; 0.81)	
3-year OS rates	87.3% (95% CI: 81.2%, 91.6%)	95.1% (95% CI: 90.5%, 97.5%)
CR rate	93.6% (95% CI: 88.2%; 97.0%)	94.0% (95% CI: 88.8%, 97.2%)

Abbreviations: EFS: event free survival; OS: overall survival; CR: complete remission

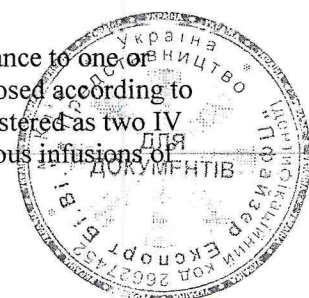
The primary efficacy analysis showed an EFS benefit of rituximab addition to LMB chemotherapy over LMB chemotherapy alone, with an EFS HR 0.32 (90% CI 0.17 - 0.58) from a Cox regression analysis adjusting for national group, histology, and therapeutic group. While no major differences in numbers of patients achieving complete remission was observed between the two treatment groups, the benefit of rituximab addition to LMB chemotherapy was also shown in the secondary endpoint of OS, with the OS HR of 0.36 (95% CI, 0.16 - 0.81).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with rituximab in all subsets of the paediatric population with follicular lymphoma and CLL, and in the paediatric population from birth to < 6 months of age in CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma. See section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of rituximab in alleviating the symptoms and signs of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors was demonstrated in a pivotal randomised, controlled, double-blind, multicentre trial (Trial 1).

Trial 1 evaluated 517 patients that had experienced an inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies. Eligible patients had active rheumatoid arthritis, diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR). Rituximab was administered as two IV infusions separated by an interval of 15 days. Patients received 2 x 1000 mg intravenous infusions of



rituximab or placebo in combination with MTX. All patients received concomitant 60 mg oral prednisone on days 2-7 and 30 mg on days 8-14 following the first infusion. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. Patients were followed beyond week 24 for long-term endpoints, including radiographic assessment at 56 weeks and at 104 weeks. During this time, 81% of patients, from the original placebo group received rituximab between weeks 24 and 56, under an open label extension study protocol.

Trials of rituximab in patients with early arthritis (patients without prior methotrexate treatment and patients with an inadequate response to methotrexate, but not yet treated with TNF-alpha inhibitors) have met their primary endpoints. Rituximab is not indicated for these patients, since the safety data about long-term rituximab treatment are insufficient, in particular concerning the risk of development of malignancies and PML.

Disease activity outcomes

Rituximab in combination with methotrexate significantly increased the proportion of patients achieving at least a 20% improvement in ACR score compared with patients treated with methotrexate alone (Table 15). Across all development studies the treatment benefit was similar in patients independent of age, gender, body surface area, race, number of prior treatments or disease status.

Clinically and statistically significant improvement was also noted on all individual components of the ACR response (tender and swollen joint counts, patient and physician global assessment, disability index scores (HAQ), pain assessment and C-Reactive Proteins (mg/dL).

Table 15 Clinical response outcomes at primary endpoint in Trial 1 (ITT population)

	Outcome†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Trial 1		N=201	N=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR Response (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	Mean change in DAS	-0.34	-1.83***

† Outcome at 24 weeks

Significant difference from placebo+MTX at the primary timepoint: *** $p \leq 0.0001$

Patients treated with rituximab in combination with methotrexate had a significantly greater reduction in disease activity score (DAS28) than patients treated with methotrexate alone (Table 15). Similarly, a good to moderate European League Against Rheumatism (EULAR) response was achieved by significantly more rituximab treated patients treated with rituximab and methotrexate compared to patients treated with methotrexate alone (Table 15).

Radiographic response

Structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

In Trial 1, conducted in patients with inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies, receiving rituximab in combination with methotrexate demonstrated significantly less radiographic progression than patients originally receiving methotrexate alone at 56 weeks. Of the patients originally receiving methotrexate alone, 81% received rituximab either as rescue between weeks 16-24 or in the extension trial, before week 56. A higher proportion of patients receiving the original rituximab/MTX treatment also had no erosive progression over 56 weeks (Table 16).



Table 16 Radiographic outcomes at 1 year (mITT population)

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 x 1000 mg
Trial 1	(n=184)	(n=273)
Mean change from baseline:		
Modified total sharp score	2.30	1.01*
Erosion score	1.32	0.60*
Joint space narrowing score	0.98	0.41**
Proportion of patients with no radiographic change	46%	53%, NS
Proportion of patients with no erosive change	52%	60%, NS

150 patients originally randomised to placebo+MTX in Trial 1 received at least one course of RTX+MTX by one year

* p < 0.05, ** p < 0.001. Abbreviation: NS, non significant

Inhibition of the rate of progressive joint damage was also observed long-term. Radiographic analysis at 2 years in Trial 1 demonstrated significantly reduced progression of structural joint damage in patients receiving rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone as well as a significantly higher proportion of patients with no progression of joint damage over the 2-year period.

Physical function and quality of life outcomes

Significant reductions in disability index (HAQ-DI) and fatigue (FACIT-Fatigue) scores were observed in patients treated with rituximab compared to patients treated with methotrexate alone. The proportions of rituximab treated patients showing a minimal clinically important difference (MCID) in HAQ-DI (defined as an individual total score decrease of > 0.22) was also higher than among patients receiving methotrexate alone (Table 17).

Significant improvement in health-related quality of life was also demonstrated with significant improvement in both the physical health score (PHS) and mental health score (MHS) of the SF-36. Further, a significantly higher proportion of patients achieved MCIDs for these scores (Table 17).

Table 17 Physical function and quality of life outcomes at week 24 in Trial 1

Outcome†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Mean change in HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Mean change in FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Mean change in SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Mean change in SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Outcome at 24 weeks

Significant difference from placebo at the primary time point: * 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

Efficacy in autoantibody (RF and/or anti-CCP) seropositive patients

Patients seropositive to Rheumatoid Factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) who were treated with rituximab in combination with methotrexate showed an enhanced response compared to patients negative to both.

Efficacy outcomes in rituximab treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative patients (p=0.0312 and p=0.0096) (Table 18). These findings were replicated at Week 48, where autoantibody seropositivity also significantly increased the probability of achieving ACR70. At week 48 seropositive patients were 2-3 times more likely to achieve ACR responses compared to



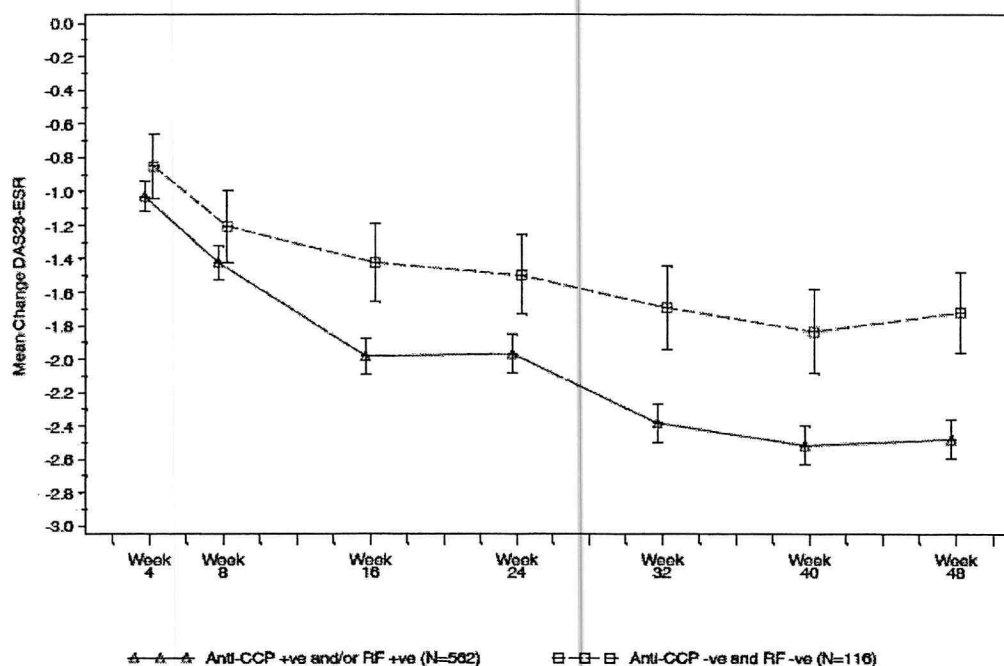
seronegative patients. Seropositive patients also had a significantly greater decrease in DAS28-ESR compared to seronegative patients (Figure 1).

Table 18 Summary of efficacy by baseline autoantibody status

	Week 24		Week 48	
	Seropositive (n=514)	Seronegative (n=106)	Seropositive (n=506)	Seronegative (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 response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Mean change DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

Significance levels were defined as * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

Figure 1: Change from baseline of DAS28-ESR by baseline autoantibody status

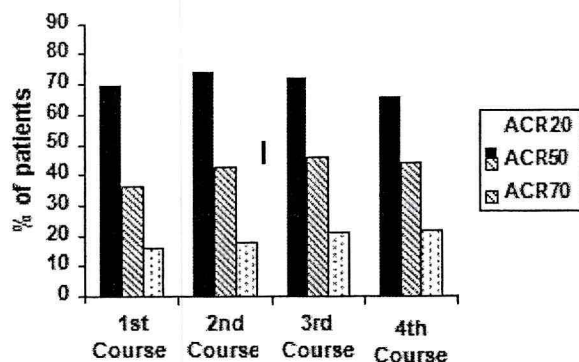


Long-term efficacy with multiple course therapy

Treatment with rituximab in combination with methotrexate over multiple courses resulted in sustained improvements in the clinical signs and symptoms of RA, as indicated by ACR, DAS28-ESR and EULAR responses which was evident in all patient populations studied (Figure 2). Sustained improvement in physical function as indicated by the HAQ-DI score and the proportion of patients achieving MCID for HAQ-DI were observed.



Figure 2: ACR responses for 4 treatment courses (24 weeks after each course (within patient, within visit)) in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors (n=146)



Clinical laboratory findings

A total of 392/3095 (12.7%) patients with rheumatoid arthritis tested positive for ADA in clinical studies following therapy with rituximab. The emergence of ADA was not associated with clinical deterioration or with an increased risk of reactions to subsequent infusions in the majority of patients. The presence of ADA may be associated with worsening of infusion or allergic reactions after the second infusion of subsequent courses.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with rituximab in all subsets of the paediatric population with autoimmune arthritis. See section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Adult induction of remission

In GPA/MPA Study 1, a total of 197 patients aged 15 years or older with severe active GPA (75%) and MPA (24%) were enrolled and treated in an active-comparator, randomised, double-blind, multicentre, non-inferiority trial.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either oral cyclophosphamide daily (2 mg/kg/day) for 3-6 months or rituximab (375 mg/m²) once weekly for 4 weeks. All patients in the cyclophosphamide arm received azathioprine maintenance therapy in during follow-up. Patients in both arms received 1000 mg of pulse intravenous (IV) methylprednisolone (or another equivalent-dose glucocorticoid) per day for 1 to 3 days, followed by oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day). Prednisone tapering was to be completed by 6 months from the start of trial treatment.

The primary outcome measure was achievement of complete remission at 6 months defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis (BVAS/WG) of 0, and off glucocorticoid therapy. The prespecified non-inferiority margin for the treatment difference was 20%. The trial demonstrated non-inferiority of rituximab to cyclophosphamide for complete remission at 6 months (Table 19).

Efficacy was observed both for patients with newly diagnosed disease and for patients with relapsing disease (Table 20).



Table 19 Percentage of adult patients who achieved complete remission at 6 months (Intent-to-treat population*)

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Treatment difference (Rituximab- Cyclophosphamide)
Rate	63.6%	53.1%	10.6% 95.1% ^b CI (-3.2%, 24.3%) ^a
– CI = confidence interval. – * Worst case imputation ^a Non-inferiority was demonstrated since the lower bound (-3.2%) was higher than the pre-determined non-inferiority margin (-20%). ^b The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.			

Table 20 Complete remission at 6-months by disease status

	Rituximab	Cyclophosphamide	Difference (CI 95%)
All patients	n=99	n=98	
Newly diagnosed	n=48	n=48	
Relapsing	n=51	n=50	
Complete remission			
All patients	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Newly diagnosed	60.4%	64.6%	- 4.2% (- 23.6, 15.3)
Relapsing	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Worst case imputation is applied for patients with missing data

Complete remission at 12 and 18 months

In the rituximab group, 48% of patients achieved complete remission at 12 months, and 39% of patients achieved complete remission at 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of complete remission), 39% of patients achieved complete remission at 12 months, and 33% of patients achieved complete remission at 18 months. From month 12 to month 18, 8 relapses were observed in the rituximab group compared with four in the cyclophosphamide group.

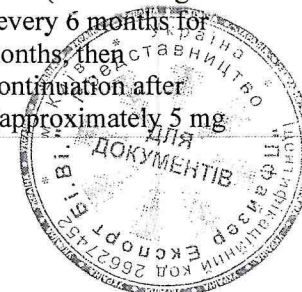
Laboratory evaluations

A total of 23/99 (23%) rituximab-treated patients from the induction of remission trial tested positive for ADA by 18 months. None of the 99 rituximab-treated patients were ADA positive at screening. There was no apparent trend or negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in the induction of remission trial.

Adult maintenance treatment

A total of 117 patients (88 with GPA, 24 with MPA, and 5 with renal-limited ANCA-associated vasculitis) in disease remission were randomised to receive azathioprine (59 patients) or rituximab (58 patients) in a prospective, multicenter, controlled, open-label study. Included patients were 21 to 75 years of age and had newly diagnosed or relapsing disease in complete remission after combined treatment with glucocorticoids and pulse cyclophosphamide. The majority of patients were ANCA-positive at diagnosis or during the course of their disease; had histologically confirmed necrotizing small-vessel vasculitis with a clinical phenotype of GPA or MPA, or renal limited ANCA-associated vasculitis; or both.

Remission-induction therapy included IV prednisone, administered as per the investigator's discretion, preceded in some patients by methylprednisolone pulses, and pulse cyclophosphamide until remission was attained after 4 to 6 months. At that time, and within a maximum of 1 month after the last cyclophosphamide pulse, patients were randomly assigned to receive either rituximab (two 500 mg IV infusions separated by two weeks (on Day 1 and Day 15) followed by 500 mg IV every 6 months for 18 months) or azathioprine (administered orally at a dose of 2 mg/kg/day for 12 months, then 1.5 mg/kg/day for 6 months, and finally 1 mg/kg/day for 4 months (treatment discontinuation after these 22 months)). Prednisone treatment was tapered and then kept at a low dose (approximately 5 mg



per day) for at least 18 months after randomisation. Prednisone dose tapering and the decision to stop prednisone treatment after month 18 were left at the investigator's discretion.

All patients were followed until month 28 (10 or 6 months, respectively, after the last rituximab infusion or azathioprine dose). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis was required for all patients with CD4+ T-lymphocyte counts less than 250 per cubic millimeter.

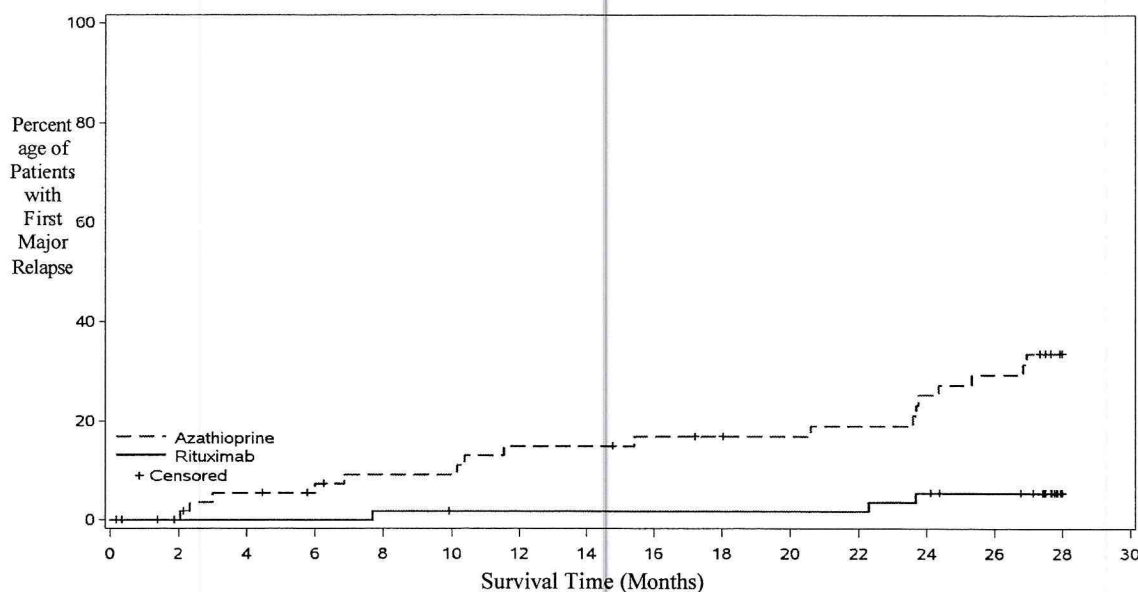
The primary outcome measure was the rate of major relapse at month 28.

Results

At month 28, major relapse (defined by the reappearance of clinical and/or laboratory signs of vasculitis activity ([BVAS] > 0) that could lead to organ failure or damage or could be life threatening) occurred in 3 patients (5%) in the rituximab group and 17 patients (29%) in the azathioprine group ($p=0.0007$). Minor relapses (not life threatening and not involving major organ damage) occurred in seven patients in the rituximab group (12%) and eight patients in the azathioprine group (14%).

The cumulative incidence rate curves showed that time to first major relapse was longer in patients with rituximab starting from month 2 and was maintained up to month 28 (Figure 3).

Figure 3: Cumulative incidence over time of first major relapse



Number of Subjects with Major Relapse																
Azathioprine	0	0	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17		
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3		
Number of subjects at risk																
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

Note: Patients were censored at month 28 if they had no event.

Laboratory evaluations

A total of 6/34 (18%) of rituximab treated patients from the maintenance therapy clinical trial developed ADA. There was no apparent trend or negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in the maintenance therapy clinical trial.

Paediatric population

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Study WA25615 (PePRS) was a multicentre, open-label, single-arm, uncontrolled study in 257



paediatric patients (≥ 2 to < 18 years old) with severe, active GPA or MPA. The median age of patients in the study was: 14 years (range: 6-17 years) and the majority of patients (20/25 [80%]) were female. A total of 19 patients (76%) had GPA and 6 patients (24%) had MPA at baseline. Eighteen patients (72%) had newly diagnosed disease upon study entry (13 patients with GPA and 5 patients with MPA) and 7 patients had relapsing disease (6 patients with GPA and 1 patient with MPA).

The study design consisted of an initial 6-month remission induction phase, with a minimum 18-month follow-up, up to a maximum of 54 months (4.5 years) overall. Patients were to receive a minimum of 3 doses of IV methylprednisolone (30 mg/kg/day, not exceeding 1 g/day) prior to the first rituximab IV infusion. If clinically indicated, additional daily doses (up to three), of IV methylprednisolone could be given. The remission induction regimen consisted of four once weekly IV infusions of rituximab at a dose of 375 mg/m² BSA, on study days 1, 8, 15 and 22 in combination with oral prednisolone or prednisone at 1 mg/kg/day (max 60 mg/day) tapered to 0.2 mg/kg/day minimum (max 10 mg/day) by Month 6. After the remission induction phase, patients could, at the discretion of the investigator, receive subsequent rituximab infusions on or after Month 6 to maintain PVAS remission and control disease activity (including progressive disease or flare) or to achieve first remission.

All 25 patients completed all four once weekly IV infusions for the 6-month remission induction phase. A total of 24 out of 25 patients completed at least 18 months of follow-up.

The objectives of this study were to evaluate safety, PK parameters, and efficacy of rituximab in paediatric GPA and MPA patients (≥ 2 to < 18 years old). The efficacy objectives of the study were exploratory and principally assessed using the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) (Table 21).

Cumulative Glucocorticoid dose (IV and Oral) by Month 6

Twenty-four out of 25 patients (96%) in Study WA25615 achieved oral glucocorticoid taper to 0.2 mg/kg/day (or less than or equal to 10 mg/day, whichever was lower) at or by Month 6 during the protocol-defined oral steroid taper.

A decrease in median overall oral glucocorticoid use was observed from Week 1 (median = 45 mg prednisone equivalent dose [IQR: 35 – 60]) to Month 6 (median = 7.5 mg [IQR: 4-10]), which was subsequently maintained at Month 12 (median = 5 mg [IQR: 2-10]) and Month 18 (median = 5 mg [IQR: 1-5]).

Follow-Up Treatment

During the Overall Study Period, patients received between 4 and 28 infusions of rituximab (up to 4.5 yrs [53.8 months]). Patients received up to 375 mg/m² x 4 of rituximab, approximately every 6 months at the discretion of the investigator. In total, 17 out of 25 patients (68%) received additional rituximab treatment at or post Month 6 until the Common Close Out, 14 out of these 17 patients received additional rituximab treatment between Month 6 and Month 18.



Table 21 Study WA25615 (PePRS) - PVAS remission at month 1, 2, 4, 6, 12 and 18

Study visit	Number of responders in PVAS remission* (response rate [%])	95% CI ^a
	n=25	
Month 1	0	0.0%, 13.7%
Month 2	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
Month 4	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
Month 6	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
Month 12	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
Month 18	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%

*PVAS of 0 and achieved glucocorticoid taper to 0.2 mg/kg/day (or 10 mg/day, whichever is lower) at the assessment time-point.
^athe efficacy results are exploratory and no formal statistical testing was performed for these endpoints
Rituximab, treatment (375 mg/m² x 4 infusions) up to Month 6 was identical for all patients. Follow-up treatment post Month 6 was at the discretion of the investigator.

Laboratory evaluations

A total of 4/25 patients (16%) developed ADA during the overall study period. Limited data shows there was no trend observed in the adverse reactions reported in ADA positive patients.

There was no apparent trend or negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in the paediatric GPA and MPA clinical trials.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with rituximab in paediatric population < 2 years of age in severe, active GPA or MPA. See section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in pemphigus vulgaris

PV Study 1 (Study ML22196)

The efficacy and safety of rituximab in combination with short-term, low-dose glucocorticoid (prednisone) therapy were evaluated in newly diagnosed patients with moderate to severe pemphigus (74 pemphigus vulgaris [PV] and 16 pemphigus foliaceus [PF]) in this randomised, open-label, controlled, multicentre study. Patients were between 19 and 79 years of age and had not received prior therapies for pemphigus. In the PV population, 5 (13%) patients in the rituximab group and 3 (8%) patients in the standard prednisone group had moderate disease and 33 (87%) patients in the rituximab group and 33 (92%) patients in the standard-dose prednisone group had severe disease according to disease severity defined by Harman's criteria.

Patients were stratified by baseline disease severity (moderate or severe) and randomised 1:1 to receive either rituximab and low-dose prednisone or standard-dose prednisone. Patients randomised to the rituximab group received an initial intravenous infusion of 1000 mg rituximab on Study Day 1 in combination with 0.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 3 months if they had moderate disease or 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 6 months if they had severe disease, and a second intravenous infusion of 1000 mg on Study Day 15. Maintenance infusions of rituximab 500 mg were administered at months 12 and 18. Patients randomised to the standard-dose prednisone group received an initial 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 12 months if they had moderate disease or 1.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 18 months if they had severe disease. Patients in the rituximab group who relapsed could receive an additional infusion of rituximab 1000 mg in combination with reintroduced or escalated prednisone dose. Maintenance and relapse infusions were administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.



The primary objective for the study was complete remission (complete epithelialisation and absence of new and/or established lesions) at month 24 without the use of prednisone therapy for two months or more (CROff for ≥ 2 months).

PV Study 1 Results

The study showed statistically significant results of rituximab and low-dose prednisone over standard-dose prednisone in achieving CROff ≥ 2 months at month 24 in PV patients (see Table 22).

Table 22 Percentage of PV patients who achieved complete remission off corticosteroid therapy for two months or more at month 24 (Intent-to-Treat Population-PV)

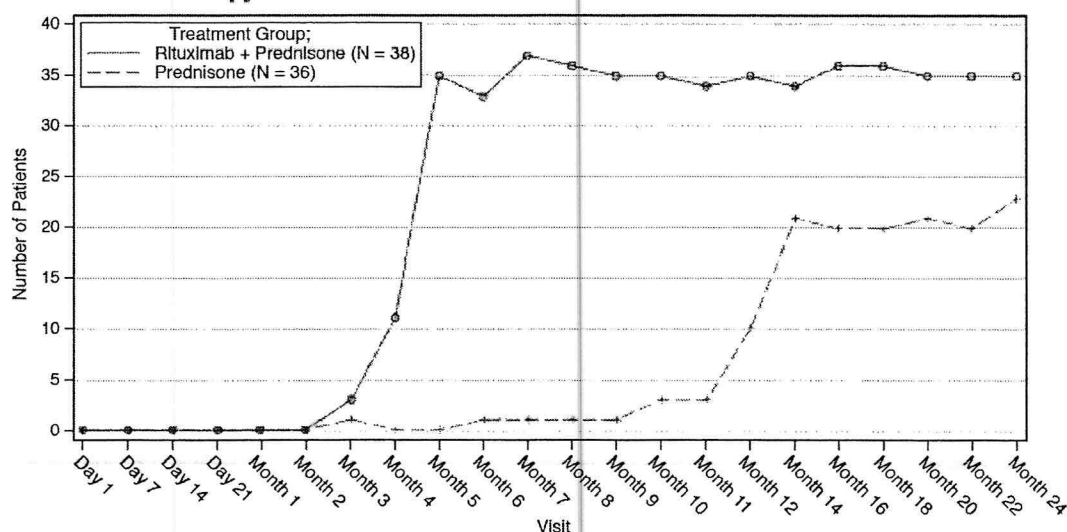
	Rituximab+Prednisone N=38	Prednisone N=36	p-value ^a	95% CI ^b
Number of responders (response rate [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	< 0.0001	61.7% (38.4, 76.5)

^ap-value is from Fisher's exact test with mid-p correction

^b95% confidence interval is corrected Newcombe interval

The number of rituximab plus low-dose prednisone patients off prednisone therapy or on minimal therapy (prednisone dose of 10 mg or less per day) compared to standard-dose prednisone patients over the 24-month treatment period shows a steroid-sparing effect of rituximab (Figure 4).

Figure 4: Number of patients who were off or on minimal corticosteroid (≤ 10 mg/day) therapy over time



Post-hoc retrospective laboratory evaluation

A total of 19/34 (56%) patients with PV, who were treated with rituximab, tested positive for ADA antibodies by 18 months. The clinical relevance of ADA formation in rituximab-treated PV patients is unclear.

PV Study 2 (Study WA29330)

In a randomised, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicentre study, the efficacy and safety of rituximab compared with mycophenolate mofetil (MMF) were evaluated in patients with moderate-to-severe PV receiving 60-120 mg/day oral prednisone or equivalent (1.0-1.5 mg/kg/day) at study entry and tapered to reach a dose of 60 or 80 mg/day by Day 1. Patients had a confirmed diagnosis of PV within the previous 24 months and evidence of moderate-to-severe disease (defined as a total Pemphigus Disease Area Index, PDAI, activity score of ≥ 15).



One hundred and thirty-five patients were randomised to treatment with rituximab 1000 mg administered on Day 1, Day 15, Week 24 and Week 26 or oral MMF 2 g/day for 52 weeks in combination with 60 or 80 mg oral prednisone with the aim of tapering to 0 mg/day prednisone by Week 24.

The primary efficacy objective for this study was to evaluate at week 52, the efficacy of rituximab compared with MMF in achieving sustained complete remission defined as achieving healing of lesions with no new active lesions (i.e., PDAI activity score of 0) while on 0 mg/day prednisone or equivalent, and maintaining this response for at least 16 consecutive weeks, during the 52-week treatment period.

PV Study 2 Results

The study demonstrated the superiority of rituximab over MMF in combination with a tapering course of oral corticosteroids in achieving CRoff corticosteroid ≥ 16 weeks at Week 52 in PV patients (Table 23). The majority of patients in the mITT population were newly diagnosed (74%) and 26% of patients had established disease (duration of illness ≥ 6 months and received prior treatment for PV).

Table 23 Percentage of PV patients who achieved sustained complete remission off corticosteroid therapy for 16 weeks or more at week 52 (Modified Intent-to-Treat Population)

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Difference (95% CI)	p-value
Number of responders (response rate [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	< 0.0001
Newly diagnosed patients	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Patients with established disease	6 (42.9%)	2 (10.5%)		

MMF = Mycophenolate mofetil. CI = Confidence Interval.

Newly diagnosed patients = duration of illness < 6 months or no prior treatment for PV.

Patients with established disease = duration of illness ≥ 6 months and received prior treatment for PV.

Cochran-Mantel-Haenszel test is used for p-value.

The analysis of all secondary parameters (including cumulative oral corticosteroid dose, the total number of disease flares, and change in health-related quality of life, as measured by the Dermatology Life Quality Index) verified the statistically significant results of rituximab compared to MMF. Testing of secondary endpoints were controlled for multiplicity.

Glucocorticoid exposure

The cumulative oral corticosteroid dose was significantly lower in patients treated with rituximab. The median (min, max) cumulative prednisone dose at Week 52 was 2775 mg (450, 22180) in the rituximab group compared to 4005 mg (900, 19920) in the MMF group ($p=0.0005$).

Disease flare

The total number of disease flares was significantly lower in patients treated with rituximab compared to MMF (6 vs. 44, $p<0.0001$) and there were fewer patients who had at least one disease flare (8.1% vs. 41.3%).

Laboratory evaluations

By week 52, a total of 20/63 (31.7%) (19 treatment-induced and 1 treatment-enhanced) rituximab-treated PV patients tested positive for ADA. There was no apparent negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in PV Study 2.



5.2 Pharmacokinetic properties

Adult Non-Hodgkin's lymphoma

Based on a population pharmacokinetic analysis in 298 NHL patients who received single or multiple infusions of rituximab as a single agent or in combination with CHOP therapy (applied rituximab doses ranged from 100 to 500 mg/m²), the typical population estimates of nonspecific clearance (CL₁), specific clearance (CL₂) likely contributed by B cells or tumour burden, and central compartment volume of distribution (V₁) were 0.14 L/day, 0.59 L/day, and 2.7 L, respectively. The estimated median terminal elimination half-life of rituximab was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Baseline CD19-positive cell counts and size of measurable tumour lesions contributed to some of the variability in CL₂ of rituximab in data from 161 patients given 375 mg/m² as an intravenous infusion for 4 weekly doses. Patients with higher CD19-positive cell counts or tumour lesions had a higher CL₂. However, a large component of inter-individual variability remained for CL₂ after correction for CD19-positive cell counts and tumour lesion size. V₁ varied by body surface area (BSA) and CHOP therapy. This variability in V₁ (27.1% and 19.0%) contributed by the range in BSA (1.53 to 2.32 m²) and concurrent CHOP therapy, respectively, were relatively small. Age, gender and WHO performance status had no effect on the pharmacokinetics of rituximab. This analysis suggests that dose adjustment of rituximab with any of the tested covariates is not expected to result in a meaningful reduction in its pharmacokinetic variability.

Rituximab, administered as an intravenous infusion at a dose of 375 mg/m² at weekly intervals for 4 doses to 203 patients with NHL naive to rituximab, yielded a mean C_{max} following the fourth infusion of 486 µg/mL (range, 77.5 to 996.6 µg/mL). Rituximab was detectable in the serum of patients 3 – 6 months after completion of last treatment.

Upon administration of rituximab at a dose of 375 mg/m² as an intravenous infusion at weekly intervals for 8 doses to 37 patients with NHL, the mean C_{max} increased with each successive infusion, spanning from a mean of 243 µg/mL (range, 16 – 582 µg/mL) after the first infusion to 550 µg/mL (range, 171 – 1177 µg/mL) after the eighth infusion.

The pharmacokinetic profile of rituximab when administered as 6 infusions of 375 mg/m² in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with rituximab alone.

Paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL

In the clinical trial studying paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL, the PK was studied in a subset of 35 patients aged 3 years and older. The PK was comparable between the two age groups (≥ 3 to < 12 years vs. ≥ 12 to < 18 years). After two rituximab IV infusions of 375 mg/m² in each of the two induction cycles (cycle 1 and 2) followed by one rituximab IV infusion of 375 mg/m² in each of the consolidation cycles (cycle 3 and 4) the maximum concentration was highest after the fourth infusion (cycle 2) with a geometric mean of 347 µg/mL followed by lower geometric mean maximum concentrations thereafter (Cycle 4: 247 µg/mL). With this dose regimen, trough levels were sustained (geometric means: 41.8 µg/mL (pre-dose Cycle 2; after 1 cycle), 67.7 µg/mL (pre-dose Cycle 3, after 2 cycles) and 58.5 µg/mL (pre-dose Cycle 4, after 3 cycles)). The median elimination half-life in paediatric patients aged 3 years and older was 26 days.

The PK characteristics of rituximab in paediatric patients with DLBCL/BL/BAL/BLL were similar to what has been observed in adult NHL patients.

No PK data are available in the ≥ 6 months to < 3 years age group, however, population PK prediction supports comparable systemic exposure (AUC, C_{trough}) in this age group compared to ≥ 3 years (Table 24). Smaller baseline tumour size is related to higher exposure due to lower time dependent clearance, however, systemic exposures impacted by different tumour sizes remain in the range of exposure that was efficacious and had an acceptable safety profile.



Table 24 Predicted PK parameters following the Rituximab dosing regimen in paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL

Age group	≥ 6 mo to < 3 years	≥ 3 to < 12 years	≥ 12 to < 18 years
C _{trough} (µg/mL)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
AUC _{1-4 cycles} (µg*day/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Results are presented as median (min – max); C_{trough} is pre-dose Cycle 4.

Chronic lymphocytic leukaemia

Rituximab was administered as an intravenous infusion at a first-cycle dose of 375 mg/m² increased to 500 mg/m² each cycle for 5 doses in combination with fludarabine and cyclophosphamide in CLL patients. The mean C_{max} (N=15) was 408 µg/mL (range, 97 – 764 µg/mL) after the fifth 500 mg/m² infusion and the mean terminal half-life was 32 days (range, 14 – 62 days).

Rheumatoid arthritis

Following two intravenous infusions of rituximab at a dose of 1000 mg, two weeks apart, the mean terminal half-life was 20.8 days (range, 8.58 to 35.9 days), mean systemic clearance was 0.23 L/day (range, 0.091 to 0.67 L/day), and mean steady-state distribution volume was 4.6 l (range, 1.7 to 7.51 L). Population pharmacokinetic analysis of the same data gave similar mean values for systemic clearance and half-life, 0.26 L/day and 20.4 days, respectively. Population pharmacokinetic analysis revealed that BSA and gender were the most significant covariates to explain inter-individual variability in pharmacokinetic parameters. After adjusting for BSA, male subjects had a larger volume of distribution and a faster clearance than female subjects. The gender-related pharmacokinetic differences are not considered to be clinically relevant and dose adjustment is not required. No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two intravenous (IV) doses of 500 mg and 1000 mg on Days 1 and 15 in four studies. In all these studies, rituximab pharmacokinetics were dose proportional over the limited dose range studied. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion ranged from 157 to 171 µg/mL for 2 x 500 mg dose and ranged from 298 to 341 µg/mL for 2 x 1000 mg dose. Following second infusion, mean C_{max} ranged from 183 to 198 µg/mL for the 2 x 500 mg dose and ranged from 355 to 404 µg/mL for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life ranged from 15 to 16 days for the 2 x 500 mg dose group and 17 to 21 days for the 2 x 1000 mg dose group. Mean C_{max} was 16 to 19% higher following second infusion compared to the first infusion for both doses.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg upon re-treatment in the second course. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion was 170 to 175 µg/mL for 2 x 500 mg dose and 317 to 370 µg/mL for 2 x 1000 mg dose. C_{max} following second infusion, was 207 µg/mL for the 2 x 500 mg dose and ranged from 377 to 386 µg/mL for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life after the second infusion, following the second course, was 19 days for 2 x 500 mg dose and ranged from 21 to 22 days for the 2 x 1000 mg dose. PK parameters for rituximab were comparable over the two treatment courses.

The pharmacokinetic (PK) parameters in the anti-TNF inadequate responder population, following the same dosage regimen (2 x 1000 mg, IV, 2 weeks apart), were similar with a mean maximum serum concentration of 369 µg/mL and a mean terminal half-life of 19.2 days.



Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Adult Population

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis who received 375 mg/m² rituximab once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.313 L/day (range, 0.116 to 0.726 L/day) and 4.50 L (range 2.25 to 7.39 L) respectively. Maximum concentration during the first 180 days (C_{max}), minimum concentration at Day 180 (C₁₈₀) and Cumulative area under the curve over 180 days (AUC₁₈₀) were (median [range]) 372.6 (252.3-533.5) µg/mL, 2.1 (0-29.3) µg/mL and 10302 (3653-21874) µg/mL*days, respectively. The PK parameters of rituximab in adult GPA and MPA patients appear similar to what has been observed in rheumatoid arthritis patients.

Paediatric Population

Based on the population pharmacokinetic analysis of 25 children (6-17 years old) with GPA and MPA who received 375 mg/m² rituximab once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 22 days (range, 11 to 42 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.221 L/day (range, 0.0996 to 0.381 L/day) and 2.27 L (range 1.43 to 3.17 L), respectively. Maximum concentration during the first 180 days (C_{max}), minimum concentration at Day 180 (C₁₈₀) and Cumulative area under the curve over 180 days (AUC₁₈₀) were (median [range]) 382.8 (270.6-513.6) µg/mL, 0.9 (0-17.7) µg/mL and 9787 (4838-20446) µg/mL*day, respectively. The PK parameters of rituximab in paediatric patients with GPA or MPA were similar to those in adults with GPA or MPA, once taking into account the BSA effect on clearance and volume of distribution parameters.

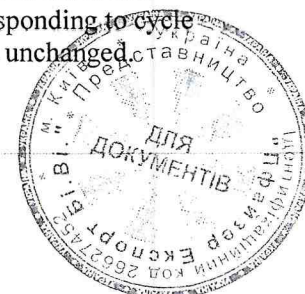
Pemphigus vulgaris

The PK parameters in adult PV patients receiving rituximab 1000 mg at Days 1, 15, 168, and 182 are summarized in Table 25.

Table 25 Population PK in adult PV patients from PV Study 2

Parameter	Infusion cycle	
	1st cycle of 1000 mg Day 1 and Day 15 N=67	2nd cycle of 1000 mg Day 168 and Day 182 N=67
Terminal Half-life (days)		
Median	21.0	26.5
(Range)	(9.3-36.2)	(16.4-42.8)
Clearance (L/day)		
Mean	391	247
(Range)	(159-1510)	(128-454)
Central Volume of Distribution (L)		
Mean	3.52	3.52
(Range)	(2.48-5.22)	(2.48-5.22)

Following the first two rituximab administrations (at day 1 and 15, corresponding to cycle 1), the PK parameters of rituximab in patients with PV were similar to those in patients with GPA/MPA and patients with RA. Following the last two administrations (at day 168 and 182, corresponding to cycle 2), rituximab clearance decreased while the central volume of distribution remained unchanged.



5.3 Preclinical safety data

Rituximab has shown to be highly specific to the CD20 antigen on B cells. Toxicity studies in cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B cells in peripheral blood and in lymphoid tissue.

Developmental toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys at doses up to 100 mg/kg (treatment on gestation days 20-50) and have revealed no evidence of toxicity to the foetus due to rituximab. However, dose-dependent pharmacologic depletion of B cells in the lymphoid organs of the foetuses was observed, which persisted postnatally and was accompanied by a decrease in IgG level in the newborn animals affected. B cell counts returned to normal in these animals within 6 months of birth and did not compromise the reaction to immunisation.

Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab.

Specific studies to determine the effects of rituximab on fertility have not been performed. In general toxicity studies in cynomolgus monkeys no deleterious effects on reproductive organs in males or females were observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Disodium edetate
Polysorbate 80 (E433)
Sucrose
Water for injection

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities between Ruxience and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed.

6.3 Shelf life

Unopened vial

24 months

Diluted medicinal product

- After aseptic dilution in sodium chloride solution

The prepared infusion solution of Ruxience in 0.9% sodium chloride solution is physically and chemically stable for 35 days at 2 °C – 8 °C plus an additional 24 hours at ≤ 30 °C.

- After aseptic dilution in D-glucose solution

The prepared infusion solution of Ruxience in 5% D-glucose solution is physically and chemically stable for 24 hours at 2 °C – 8 °C plus an additional 24 hours at ≤ 30 °C.

From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.



and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C – 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Ruxience 100 mg concentrate for solution for infusion

Clear Type I glass vials with chlorobutyl rubber stopper containing 100 mg of rituximab in 10 mL. Pack of 1 vial.

Ruxience 500 mg concentrate for solution for infusion

Clear Type I glass vials with chlorobutyl rubber stopper containing 500 mg of rituximab in 50 mL. Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ruxience is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.

Aseptically withdraw the necessary amount of Ruxience and dilute to a calculated concentration of 1 to 4 mg/mL rituximab into an infusion bag containing sterile, pyrogen-free sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% D-Glucose in water. For mixing the solution, gently invert the bag in order to avoid foaming. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic technique must be observed. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Ruxience 100 mg concentrate for solution for infusion

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg concentrate for solution for infusion

EU/1/20/1431/002



9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 01 April 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>



PATIENT ALERT CARD TEXT FOR NON-ONCOLOGY INDICATIONS

Ruxience Alert Card for patients with non-oncology diseases

Why have I been given this card?

This medicine may make you more likely to get infections. This card tells you:

- What you need to know before having Ruxience
- What the signs of an infection are
- What to do if you think you might be getting an infection.

It also includes your name and doctor's name and phone number on the back.

What should I do with this card?

- Keep this card with you all the time - such as in your wallet or purse.
- Show this card to any doctor, nurse or dentist you see - not just the specialist who prescribes your Ruxience.

Keep this card with you for 2 years after your last dose of Ruxience. This is because side effects can develop several months after you have had treatment.

When should I not have Ruxience?

Do not have Ruxience if you have an active infection or a serious problem with your immune system.

Tell your doctor or nurse if you are taking or have previously taken medicines which may affect your immune system this includes chemo-therapy.

What are the signs of getting an infection?

Look out for the following possible signs of infection:

- Fever or cough all the time
- Weight loss
- Pain without injuring yourself
- Feeling generally unwell or listless.

If you get any of these, tell a doctor or nurse straight away.

You should also tell them about your Ruxience treatment.

What else do I need to know?

Rarely Ruxience can cause a serious brain infection, called "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy" or PML. This can be fatal.

- Signs of PML include:
 - Confusion, memory loss or problems thinking
 - Loss of balance or a change in the way you walk or talk
 - Decreased strength or weakness on one side of your body
 - Blurred vision or loss of vision.

If you get any of these, tell a doctor or nurse straight away. You should also tell them about your Ruxience treatment.

Where can I get more information?

See the Ruxience package leaflet for more information.

Treatment start date and contact details

Date of most recent infusion: _____

Date of first infusion: _____

Patient's Name: _____

Doctor's Name: _____

Doctor's contact details: _____

Make sure you have a list of all your medicines when you see a health care professional.

Please talk to your doctor or nurse if you have any questions about the information in this card.



B. PACKAGE LEAFLET



Package leaflet: Information for the patient
Ruxience 100 mg concentrate for solution for infusion
Ruxience 500 mg concentrate for solution for infusion
 rituximab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Ruxience is and what it is used for
2. What you need to know before you use Ruxience
3. How to use Ruxience
4. Possible side effects
5. How to store Ruxience
6. Contents of the pack and other information

1. What Ruxience is and what it is used for

What Ruxience is

Ruxience contains the active substance “rituximab”. This is a type of protein called a “monoclonal antibody”. It sticks to the surface of a type of white blood cell called “B-Lymphocyte”. When rituximab sticks to the surface of this cell, the cell dies.

What Ruxience is used for

Ruxience may be used for the treatment of several different conditions in adults and children. Your doctor may prescribe Ruxience for the treatment of:

a) Non-Hodgkin’s Lymphoma

This is a disease of the lymph tissue (part of the immune system) that affects a type of white blood cell called B-Lymphocytes.

In adults Ruxience can be given alone or with other medicines called “chemotherapy”.

In adult patients where the treatment is working, Ruxience may be used as a maintenance treatment for 2 years after completing the initial treatment.

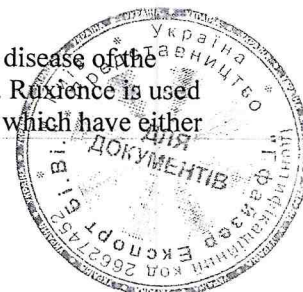
In children and adolescents, Ruxience is given in combination with “chemotherapy”.

b) Chronic lymphocytic leukaemia

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common form of adult leukaemia. CLL affects a particular lymphocyte, the B cell, which originates from the bone marrow and develops in the lymph nodes. Patients with CLL have too many abnormal lymphocytes, which accumulate mainly in the bone marrow and blood. The proliferation of these abnormal B-lymphocytes is the cause of symptoms you may have. Ruxience in combination with chemotherapy destroys these cells which are gradually removed from the body by biological processes.

c) Rheumatoid arthritis

Ruxience is used for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a disease of the joints. B-lymphocytes are involved in the cause of some of the symptoms you have. Ruxience is used to treat rheumatoid arthritis in people who have already tried some other medicines which have either



stopped working, have not worked well enough or have caused side effects. Ruxience is usually taken together with another medicine called methotrexate.

Ruxience slows down the damage to your joints caused by rheumatoid arthritis and improves your ability to do normal daily activities.

The best responses to Ruxience are seen in those who have a positive blood test to rheumatoid factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP). Both tests are commonly positive in rheumatoid arthritis and aid in confirming the diagnosis.

d) Granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

Ruxience is used for the treatment of adults and children 2 years of age and older with granulomatosis with polyangiitis (formerly called Wegener's granulomatosis) or microscopic polyangiitis, taken in combination with corticosteroids.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis are two forms of inflammation of the blood vessels which mainly affects the lungs and kidneys, but may affect other organs as well. B lymphocytes are involved in the cause of these conditions.

e) Pemphigus vulgaris

Ruxience is used for the treatment of patients with moderate to severe pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris is an autoimmune condition that causes painful blisters on the skin and lining of the mouth, nose, throat and genitals.

2. What you need to know before you use Ruxience

Do not take Ruxience

- if you are allergic to rituximab, other proteins which are like rituximab, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have a severe active infection at the moment
- if you have a weak immune system.
- if you have severe heart failure or severe uncontrolled heart disease and have rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis or pemphigus vulgaris.

Do not have Ruxience if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Ruxience.

Warnings and precautions

It is important that you and your doctor record the brand name and batch number of your medication.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Ruxience if:

- you have ever had or might now have a hepatitis infection. This is because in a few cases, Ruxience could cause hepatitis B to become active again, which can be fatal in very rare cases. Patients who have ever had hepatitis B infection will be carefully checked by their doctor for signs of this infection
- you have ever had heart problems (such as angina, palpitations or heart failure) or breathing problems.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Ruxience. Your doctor may need to take special care of you during your treatment with Ruxience.

If you have rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis or pemphigus vulgaris also tell your doctor



- if you think you may have an infection, even a mild one like a cold. The cells that are affected by Ruxience help to fight infection and you should wait until the infection has passed before you are given Ruxience. Also please tell your doctor if you had a lot of infections in the past or suffer from severe infections.
- if you think you may need any vaccinations in the near future, including vaccinations needed to travel to other countries. Some vaccines should not be given at the same time as Ruxience or in the months after you receive Ruxience. Your doctor will check if you should have any vaccines before you receive Ruxience.

Children and adolescents

Non-Hodgkin's lymphoma

Ruxience can be used for the treatment of children and adolescents, 6 months of age and older, with non-Hodgkin's lymphoma, specifically CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma (BL)/Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia) (BAL) or Burkitt-like lymphoma (BLL).

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given this medicine if you, or your child, are under 18 years of age.

Granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

Ruxience can be used for treatment of children and adolescents, 2 years of age and older, with granulomatosis with polyangiitis (formerly called Wegener's granulomatosis) or microscopic polyangiitis. There is not much information about the use of rituximab in children and adolescents with other diseases.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given this medicine if you, or your child, are under 18 years of age.

Other medicines and Ruxience

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines. This is because Ruxience can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Ruxience works.

In particular, tell your doctor:

- if you are taking medicines for high blood pressure. You may be asked not to take these other medicines 12 hours before you are given Ruxience. This is because some people have a fall in their blood pressure while they are being given Ruxience.
- if you have ever taken medicines which affect your immune system – such as chemotherapy or immune-suppressive medicines.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Ruxience.

Pregnancy and breast-feeding

You must tell your doctor or nurse if you are pregnant, think that you might be pregnant or are planning to become pregnant. This is because Ruxience can cross the placenta and may affect your baby.

If you can get pregnant, you and your partner must use an effective method of contraception while using Ruxience. You must also do this for 12 months after your last treatment with Ruxience.

Do not breast-feed while you are being treated with Ruxience. Also do not breast-feed for 12 months after your last treatment with Ruxience. This is because Ruxience may pass into breast milk.

Driving and using machines

It is not known whether rituximab has an effect on you being able to drive or use any tools or machines.



Ruxience sodium content

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Ruxience is given**How it is given**

Ruxience will be given to you by a doctor or nurse who is experienced in the use of this treatment. They will watch you closely while you are being given this medicine. This is in case you get any side effects.

You will always be given Ruxience as a drip (intra-venous infusion).

Medicines given before each Ruxience administration

Before you are given Ruxience, you will be given other medicines (pre-medication) to prevent or reduce possible side effects.

How much and how often you will receive your treatment**a) If you are being treated for non-Hodgkin's lymphoma**

- *If you are having Ruxience alone*
Ruxience will be given to you once a week for 4 weeks. Repeated treatment courses with Ruxience are possible.
- *If you are having Ruxience with chemotherapy*
Ruxience will be given to you on the same day as your chemotherapy. This is usually given every 3 weeks up to 8 times.
- If you respond well to treatment, you may be given Ruxience as a maintenance treatment every 2 or 3 months for two years. Your doctor may change this, depending on how you respond to the medicine.
- If you are less than 18 years of age, you will be given Ruxience with chemotherapy. You will receive Ruxience up to 6 times over a 3.5 – 5.5 month period.

b) If you are being treated for chronic lymphocytic leukaemia

When you are treated with Ruxience in combination with chemotherapy, you will receive Ruxience infusions on day 0 cycle 1 then day 1 of each cycle for 6 cycles in total. Each cycle has a duration of 28 days. The chemotherapy should be given after the Ruxience infusion. Your doctor will decide if you should receive concomitant supportive therapy.

c) If you are being treated for rheumatoid arthritis

Each course of treatment is made up of two separate infusions which are given 2 weeks apart. Repeated courses of treatment with Ruxience are possible. Depending on the signs and symptoms of your disease, your doctor will decide when you should receive more Ruxience. This may be months from now.

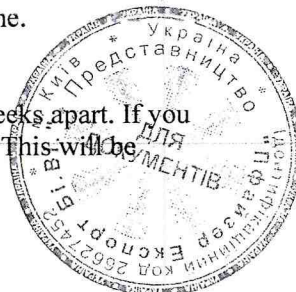
d) If you are being treated for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

Treatment with Ruxience uses four separate infusions given at weekly intervals. Corticosteroids will usually be given by injection before the start of Ruxience treatment. Corticosteroids given by mouth may be started at any time by your doctor to treat your condition.

If you are 18 years of age and older and respond well to treatment, you may be given Ruxience as a maintenance treatment. This will be administered as 2 separate infusions which are given 2 weeks apart, followed by 1 infusion every 6 months for at least 2 years. Your doctor may decide to treat you longer with Ruxience (up to 5 years), depending on how you respond to the medicine.

e) If you are being treated for pemphigus vulgaris

Each course of treatment is made up of two separate infusions which are given 2 weeks apart. If you respond well to treatment, you may be given Ruxience as a maintenance treatment. This will be



administered 1 year and 18 months after the initial treatment and then every 6 months as needed or your doctor may change this, depending on how you respond to the medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Most side effects are mild to moderate but some may be serious and require treatment. Rarely, some of these reactions have been fatal.

Infusion reactions

During or within the first 24 hours of the infusion you may develop fever, chills and shivering. Less frequently, some patients may experience pain at the infusion site, blisters, itching, sickness (nausea), tiredness, headache, breathing difficulties, blood pressure raised, wheezing, throat discomfort, tongue or throat swelling, itchy or runny nose, vomiting, flushing or palpitations, heart attack or low number of platelets. If you have heart disease or angina, these reactions might get worse. **Tell the person giving you the infusion immediately** if you or your child develops any of these symptoms, as the infusion may need to be slowed down or stopped. You may require additional treatment such as an antihistamine or paracetamol. When these symptoms go away, or improve, the infusion can be continued. These reactions are less likely to happen after the second infusion. Your doctor may decide to stop your Ruxience treatment if these reactions are serious.

Infections

Tell your doctor immediately if you or your child gets signs of an infection including:

- fever, cough, sore throat, burning pain when passing urine or feeling weak or generally unwell
- memory loss, trouble thinking, difficulty walking or sight loss – these may be due to a very rare, serious brain infection, which has been fatal (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or PML).

You might get infections more easily during your treatment with Ruxience.

These are often colds, but there have been cases of pneumonia or urinary infections. These are listed below under “Other side effects”.

If you are being treated for rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis or pemphigus vulgaris, you will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregiver.

Skin Reactions

Very rarely, severe blistering skin conditions that can be life-threatening may occur. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present. **Tell your doctor immediately if you experience any of these symptoms.**

Other side effects include:

a) **If you or your child are being treated for non-Hodgkin’s lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia**

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- bacterial or viral infections, bronchitis
- low number of white blood cells, with or without fever or blood cells called “platelets”
- feeling sick (nausea)
- bald spots on the scalp, chills, headache



- lower immunity – because of lower levels of anti-bodies called “immunoglobulins” (IgG) in the blood which help protect against infection

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- infections of the blood (sepsis), pneumonia, shingles, cold, bronchial tube infections, fungal infections, infections of unknown origin, sinus inflammation, hepatitis B
- low number of red blood cells (anaemia), low number of all blood cells
- allergic reactions (hypersensitivity)
- high blood sugar level, weight loss, swelling in the face and body, high levels of the enzyme “LDH” in the blood, low calcium levels in the blood
- unusual feelings of the skin – such as numbness, tingling, pricking, burning, a creeping skin feeling, reduced sense of touch
- feeling restless, problems falling asleep
- becoming very red in the face and other areas of the skin as a consequence of dilation of the blood vessels
- feeling dizzy or anxious
- producing more tears, tear duct problems, inflamed eye (conjunctivitis)
- ringing sound in the ears, ear pain
- heart problems – such as heart attack, uneven or fast heart rate
- high or low blood pressure (low blood pressure especially when standing upright)
- tightening of the muscles in the airways which causes wheezing (bronchospasm), inflammation, irritation in the lungs, throat or sinuses, being short of breath, runny nose
- being sick (vomiting), diarrhoea, pain in the stomach, irritation or ulcers in the throat and mouth, problems swallowing, constipation, indigestion
- eating disorders, not eating enough, leading to weight loss
- hives, increased sweating, night sweats
- muscle problems – such as tight muscles, joint or muscle pain, back and neck pain
- general discomfort or feeling uneasy or tired, shaking, signs of flu
- multiple-organ failure.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- blood clotting problems, decrease of red blood cell production and increase of red blood cell destruction (aplastic haemolytic anaemia), swollen or enlarged lymph nodes
- low mood and loss of interest or enjoyment in doing things, feeling nervous
- taste problems – such as changes in the way things taste
- heart problems – such as reduced heart rate or chest pain (angina)
- asthma, too little oxygen reaching the body organs
- swelling of the stomach.

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10, 000 people):

- short term increase in the amount of some types of anti-bodies in the blood (called immunoglobulins – IgM), chemical disturbances in the blood caused by break-down of dying cancer cells
- nerve damage in arms and legs, paralysed face
- heart failure
- inflammation of blood vessels including those leading to skin symptoms
- respiratory failure
- damage to the intestinal wall (perforation)
- severe skin problems causing blisters that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.
- kidney failure
- severe vision loss

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):



- a reduction in white blood cells which does not happen straight away
- reduced platelets number just after the infusion – this can be reversed, but can be fatal in rare cases
- hearing loss, loss of other senses

Children and adolescents with non-Hodgkin's lymphoma: In general, side effects in children and adolescents with non-Hodgkin's lymphoma were similar to those in adults with non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia. The most common side effects seen were fever associated with low levels of a type of white blood cell (neutrophil), inflammation or sores in the lining of the mouth, and allergic reactions (hypersensitivity).

b) If you are being treated for rheumatoid arthritis

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- infections such as pneumonia (bacterial)
- pain on passing water (urinary tract infection)
- allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up-to 24-hours after infusion
- changes in blood pressure, nausea, rash, fever, feeling itchy, runny or blocked nose and sneezing, shaking, rapid heartbeat, and tiredness
- headache
- changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- infections such as bronchial tube inflammation (bronchitis)
- a feeling of fullness or a throbbing pain behind the nose, cheeks and eyes (sinusitis), pain in the abdomen, vomiting and diarrhoea, breathing problems
- fungal foot infection (athlete's foot)
- high cholesterol levels in the blood
- abnormal sensations of the skin, such as numbness, tingling, pricking or burning, sciatica, migraine, dizziness
- loss of hair
- anxiety, depression
- indigestion, diarrhoea, acid reflux, irritation and /or ulceration of the throat and the mouth
- pain in the tummy, back, muscles and/or joints

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- excess fluid retention in the face and body
- inflammation, irritation and / or tightness of the lungs, and throat, coughing
- skin reactions including hives, itching and rash
- allergic reactions including wheezing or shortness of breath, swelling of the face and tongue, collapse

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10, 000 people):

- a complex of symptoms occurring within a few weeks of an infusion of rituximab including allergic like reactions such as rash, itching, joint pain, swollen lymph glands and fever
- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.

Other rarely-reported side-effects due to rituximab include a decreased number of white cells in the blood (neutrophils) that help to fight against infection. Some infections may be severe (please see information on **Infections** within this section).



c) If you or your child are being treated for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- infections, such as chest infections, urinary tract infections (pain on passing water), colds and herpes infections
- allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up-to 24-hours after infusion
- diarrhoea
- coughing or shortness of breath
- nose bleeds
- raised blood pressure
- painful joints or back
- muscle twitches or shakiness
- feeling dizzy
- tremors (shakiness, often in the hands)
- difficulty sleeping (insomnia)
- swelling of the hands or ankles

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- indigestion
- constipation
- skin rashes, including acne or spots
- flushing or redness of the skin
- fever
- blocked or runny nose
- tight or painful muscles
- pain in the muscles or in the hands or feet
- low number of red blood cells (anaemia)
- low numbers of platelets in the blood
- an increase in the amount of potassium in the blood
- changes in the rhythm of the heart, or the heart beating faster than normal

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10, 000 people):

- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.
- recurrence of a previous Hepatitis B infection

Children and adolescents with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

In general, side effects in children and adolescents with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis were of a similar type to those in adults with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis. Most common side effects seen were infections, allergic reactions and feeling sick (nausea).

d) If you are being treated for pemphigus vulgaris

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up to 24 hours after infusion
- headache
- infections such as chest infections
- long lasting depression
- loss of hair



Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- infections such as common cold, herpes infections, eye infection, oral thrush and urinary tract infections (pain on passing urine)
- mood disorders such as irritability and depression
- skin disorders such as itching, hives, and benign lumps
- feeling tired or dizzy
- fever
- painful joints or back
- pain in the tummy
- pain in the muscles
- heart beating faster than normal

Ruxience may also cause changes in laboratory tests carried out by your doctor.

If you are having Ruxience with other medicines, some of the side effects you may get may be due to the other medicines.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ruxience

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines that you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Ruxience contains

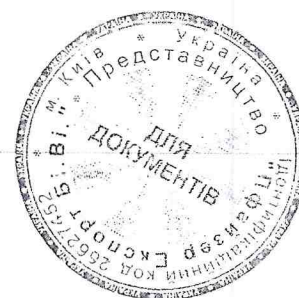
- The active ingredient in Ruxience is called rituximab.
The 10 mL vial contains 100 mg of rituximab (10 mg/mL).
The 50 mL vial contains 500 mg of rituximab (10 mg/mL).
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, water for injection.

What Ruxience looks like and contents of the pack

Ruxience is a clear to slightly opalescent, colourless to pale brownish-yellow solution, supplied as a concentrate for solution for infusion [sterile concentrate].

10 mL vial – Pack of 1 vial

50 mL vial – Pack of 1 vial



Marketing Authorisation Holder

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Manufacturer

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

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 PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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



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.
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

