

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabThera 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 10 mg rituximab.

En injektionsflaska innehåller 100 mg rituximab.

Rituximab är en genetiskt framställd chimär mus/human monoklonal antikropp som består av ett glykosylerat immunglobulin med humana IgG1 konstanta regioner och murina variabla regioner av de lätta och tunga kedjorna. Antikroppen produceras av mammalie- (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renas med affinitetskromatografi och jonbytare, samt specifik viral inaktivering och reningssteg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabThera är indicerat för vuxna vid följande indikationer:

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi.

Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling.

MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi.

MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom i kombination med CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon).

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

MabThera i kombination med kemoterapi är indicerat vid tidigare obehandlad KLL och vid återfall eller refraktär sjukdom. Endast begränsade data finns tillgängliga avseende effekt och säkerhet för patienter som tidigare behandlats med monoklonala antikroppar inklusive MabThera, eller för patienter refraktära till tidigare behandling med MabThera plus kemoterapi.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

Reumatoid artrit

MabThera i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av vuxna patienter med svår aktiv reumatoid artrit som har haft ett otillräckligt svar eller är intoleranta mot andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) inklusive behandling med en eller flera tumörnekrosfaktor (TNF) hämmare.

MabThera har visats bromsa utvecklingen av leddestruktion mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen när det ges i kombination med metotrexat.

Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

MabThera i kombination med glukokortikoider är indicerat för induktion av remission hos vuxna patienter med svår aktiv granulomatos med polyangit (Wegeners) (GPA) och mikroskopisk polyangit (MPA).

4.2 Dosering och administreringsätt

MabThera ska administreras under noggrann övervakning av en erfaren sjukvårdspersonal och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning (se avsnitt 4.4).

Premedicinering bestående av ett antipyretikum och ett antihistaminläkemedel, t ex. paracetamol och difenhydramin, bör alltid administreras före varje administrering med MabThera.

För patienter med non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi bör premedicinering med glukokortikoider övervägas om MabThera inte ges i kombination med glukokortikoidinnehållande kemoterapi.

Patienter med reumatoid artrit bör ha premedicerats med 100 mg intravenöst metylprednisolon 30 minuter före MabThera-infusionen för att minska förekomsten och svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner.

För patienter med granulomatos med polyangit (Wegeners) eller mikroskopisk polyangit rekommenderas metylprednisolon intravenöst under 1-3 dagar i dosen 1000 mg per dag innan den första infusionen av MabThera (den sista dosen av metylprednisolon kan ges på samma dag som den första infusionen av MabThera). Detta bör efterföljas av peroralt prednison i dosen 1 mg/kg/dag (högst 80 mg/dag med en så snabb nedtrappning som möjligt baserad på det kliniska behovet) under och efter behandling med MabThera.

Dosering

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan formulering) ges till patienten så som förskrivet.

Non-Hodgkins lymfom

Follikulära non-Hodgkins lymfom

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av MabThera givet i kombination med kemoterapi för induktionsbehandling av tidigare obehandlade patienter eller patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom är: 375 mg/m² kroppsyta per behandlingscykel upp till 8 behandlingscykler. MabThera bör ges dag 1 i varje behandlingscykel efter intravenös administrering av glukokortikoidkomponenten i kemoterapin om möjligt.

Underhållsbehandling

- Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera givet som underhållsbehandling till patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 375 mg/m² kroppsytta givet en gång varannan månad (med start 2 månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år.

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera givet som underhållsbehandling till patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 375 mg/m² kroppsytta givet en gång var tredje månad (med start 3 månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år.

Monoterapi

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera givet som monoterapi för induktionsbehandling av vuxna patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapieresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi är: 375 mg/m² kroppsytta, givet som en intravenös infusion en gång per vecka i fyra veckor.

För förnyad behandling med MabThera givet som monoterapi till patienter som svarat på tidigare behandling med MabThera givet som monoterapi vid relapserade/refraktära follikulära lymfom är den rekommenderade dosen: 375 mg/m² kroppsytta, givet som en intravenös infusion en gång per vecka i fyra veckor (se avsnitt 5.1).

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

MabThera skall användas i kombination med CHOP. Den rekommenderade dosen är 375 mg/m² kroppsytta, givet dag 1 i varje behandlingscykel efter intravenös infusion av glukokortikoidkomponenten i CHOP, och under 8 behandlingscykler. Säkerhet och effekt av MabThera har ej visats i kombination med annan kemoterapi vid diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom.

Dosjusteringar under behandling

Ingen dosjustering av MabThera rekommenderas. När MabThera ges i kombination med kemoterapi, bör standardiserade dosjusteringar för de kemoterapeutiska läkemedlen tillämpas.

Kronisk lymfatisk leukemi

Profylax med adekvat hydrering och administrering av medel som minskar urinsyraproduktionen bör påbörjas 48 timmar innan behandlingen påbörjas för KLL-patienter för att minska risken för tumörlyssyndrom. För KLL-patienter vars lymfocyt nivåer är >25 x 10⁹/l rekommenderas att administrera prednison/prednisolon 100 mg intravenöst strax innan infusion med MabThera för att minska frekvensen och svårighetsgraden av akuta infusionsreaktioner och/eller cytokinfrisättningssyndrom.

Den rekommenderade dosen av MabThera i kombination med kemoterapi vid tidigare obehandlad KLL och vid återfall/refraktär sjukdom är 375 mg/m² kroppsytta administrerat dag 0 i den första behandlingscykeln följt av 500 mg/m² kroppsytta administrerat på dag 1 varje efterföljande cykel, totalt 6 cykler. Kemoterapi bör ges efter MabThera-infusionen.

Reumatoid artrit

Patienter som behandlas med MabThera måste få patientkortet vid varje infusion .

En behandlingsomgång med MabThera består av två intravenösa infusioner à 1000 mg. Den rekommenderade doseringen är 1000 mg som intravenös infusion följt av en andra infusion om 1000 mg två veckor senare.

Behovet av flera behandlingsomgångar bör utvärderas 24 veckor efter föregående behandlingsomgång. Behandling bör upprepas vid detta tillfälle om sjukdomsaktivitet kvarstår, i annat fall bör behandlingen sättas in igen då sjukdomsaktiviteten återkommer.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligen uppnås inom 16-24 veckor efter påbörjad behandling. För patienter som inte svarat på behandlingen inom denna period bör fortsatt behandling noggrant övervägas.

Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Patienter som behandlas med MabThera måste få patientkortet vid varje infusion.

Den rekommenderade dosen av MabThera för induktion av remission av granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit är 375 mg/m² kroppsyta, givet som en intravenös infusion en gång per vecka under 4 veckor (fyra infusioner totalt).

Profylax mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) rekommenderas för patienter med granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit under och efter behandling med MabThera, om lämpligt.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av MabThera hos barn under 18 år har ännu ej fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter (> 65 år).

Administreringssätt

Den beredda MabThera-lösningen ska ges som en intravenös infusion genom en där för avsedd infusionskanal. Administrera inte den beredda infusionslösningen som intravenös injektion eller som bolusinfusion.

Patienter skall noggrant övervakas med avseende på cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 4.4). Om patienten utvecklar symtom på svåra reaktioner, särskilt svår dyspné, bronkospasm eller hypoxi, skall infusionen omedelbart avbrytas. Patienter med non-Hodgkins lymfom skall då utvärderas med avseende på tecken på tumörlyssyndrom, inklusive lämpliga laborietester, och med avseende på lunginfiltrat med lungröntgen. För alla patienter gäller att infusionen inte ska återupptas förrän symtomen avklingat fullständigt och det skett en normalisering av laborietestvärden och lungröntgenfynd. När så är fallet kan infusionen återupptas igen med högst halva den föregående infusionshastigheten. Om samma svåra reaktioner uppträder en andra gång bör definitivt behandlingsavbrott noggrant övervägas från fall till fall.

Milda eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8) svarar ofta på en minskning av infusionshastigheten. Infusionshastigheten kan ökas vid förbättring av symtomen.

Första infusionen

Den rekommenderade inledande infusionshastigheten är 50 mg/timme. Efter de första 30 minuterna kan hastigheten gradvis ökas med 50 mg/timme var 30:e minut till maximalt 400 mg/timme.

Efterföljande infusioner

För alla indikationer

Efterföljande infusioner av MabThera kan ges med en inledande infusionshastighet av 100 mg/timme och ökas med 100 mg/timme var 30:e minut, till maximalt 400 mg/timme.

Endast för reumatoid artrit

Alternativa efterföljande infusioner med snabbare administreringsschema

Om patienter inte upplevde en allvarlig infusionsrelaterad reaktion under deras första eller efterföljande infusioner med en dos på 1000 mg MabThera som administrerades enligt ordinarie administreringsschema, kan en snabbare infusion ges vid den andra och efterföljande infusioner med samma koncentration som vid tidigare infusioner (4 mg/ml i 250 ml volym). Inled med en hastighet av 250 mg/timme under de första 30 minuterna och sedan 600 mg/timme under de efterföljande 90 minuterna. Om den snabbare infusionen tolereras kan samma administreringsschema användas för efterföljande infusioner.

Patienter med kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom, inklusive arytmier, eller tidigare allvarliga infusionsreaktioner mot något annat biologiskt läkemedel eller mot rituximab, bör inte få den snabbare infusionen.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer vid användning vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

Kontraindikationer vid användning vid reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

Svår hjärtsvikt (New York Heart Association klass IV) eller svår okontrollerad hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4 gällande andra hjärtsjukdomar).

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Samtliga patienter som behandlas med MabThera för reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit måste få patientkortet vid varje infusion. Patientkortet innehåller viktig säkerhetsinformation till patienten gällande möjligt ökad risk för infektioner, inklusive progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Mycket sällsynta fall av dödlig PML har rapporterats till följd av användning av MabThera. Patienter måste övervakas med regelbundna intervaller för nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML. Om PML misstänks, måste fortsatt dosering avbrytas tills dess att PML har uteslutits. Läkaren ska utvärdera patienten för att avgöra om symtomen visar på neurologisk nedsättning, och om så är fallet, om dessa symtom möjligen skulle kunna tyda på PML. Konsultation med en neurolog bör övervägas om det är kliniskt indicerat.

Om det finns några tvivel, ska ytterligare utredning, inklusive MRI företrädesvis med kontrast, cerebrospinalvätska (CSF) test för JC-virus DNA och upprepade neurologiska utredningar, övervägas.

Läkaren ska vara särskilt observant på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker själv (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom). Patienter ska också få rådet att informera sin partner eller vårdgivare om sin behandling, eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte själv är medveten om.

Om en patient utvecklar PML, måste doseringen av MabThera upphöra permanent.

Efter återställande av immunsystemet hos immunförsvagade patienter med PML, har stabilisering eller förbättring setts. Det är fortfarande okänt om tidig upptäckt av PML och avbruten MabThera-behandling kan leda till liknande stabilisering eller förbättring.

Non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Infusionsrelaterade reaktioner

MabThera associeras med infusionsrelaterade reaktioner, vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Cytokinfrisättningsyndrom kan kliniskt sett vara svårskiljbara från akuta överkänslighetsreaktioner.

Dessa reaktioner som inkluderar cytokinfrisättningsyndrom, tumörllyssyndrom och anafylaktiska och överkänslighetsreaktioner, beskrivs nedan. De är inte specifikt relaterade till administrerings sättet av MabThera och kan observeras med båda formuleringarna.

Efter marknadsintroduktionen av den intravenösa formuleringen av MabThera har allvarliga infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång rapporterats, vilka inträder från 30 minuter till 2 timmar efter start av den första intravenösa infusionen med MabThera. Dessa reaktioner kännetecknades av pulmonella händelser och i vissa fall snabb tumörllyssyndrom i tillägg till feber, frossa, stelhet, hypotension, urtikaria, angioödem och andra symtom (se avsnitt 4.8).

Allvarligt cytokinfrisättningsyndrom karakteriseras av svår dyspné ofta förenad med bronkospasm och hypoxi. Dessutom förekommer feber, frossa, stelhet, urtikaria och angioödem. Syndromet kan uppvisa tecken som vid tumörllyssyndrom såsom hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperfosfatemi, akut njurinsufficiens och laktatdehydrogenas (LDH)-stegring. Syndromet kan också vara associerat med akut andningsinsufficiens och leda till döden. Med den akuta respiratoriska svikten kan pulmonella lunginfiltrat och ödem förekomma (fynd vid lungröntgen). Syndromet

uppkommer vanligen inom en till två timmar efter att första infusionen påbörjats. Patienter med känd lunginsufficiens eller med tumörinfiltrat i lungorna kan löpa större risk och skall behandlas med stor försiktighet. Infusionen skall omedelbart avbrytas om patienten utvecklar symtom på svår cytokinfrisättning (se avsnitt 4.2) och ges optimal symtomatisk behandling. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring av tillståndet skall dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörlyssyndrom och lunginfiltrat försvunnit eller uteslutits. Det är ovanligt att upprepad behandling av patienter, vars reaktioner helt gått tillbaka, på nytt gett upphov till allvarligt cytokinfrisättningssyndrom.

Patienter med stor tumörbörda eller ett stort antal ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulerande maligna celler så som patienter med KLL, vilka kan löpa större risk för utveckling av särskilt allvarligt cytokinfrisättningssyndrom, bör behandlas med yttersta försiktighet. Dessa patienter måste övervakas mycket noggrant under den första infusionen. För dessa patienter bör man överväga en reducerad infusionshastighet under den första infusionen eller en delad dosering under två dygn under den första cykeln och de efterföljande cyklerna om antalet lymfocyter fortfarande är $>25 \times 10^9/l$.

Infusionsrelaterade biverkningar av alla typer har observerats hos 77% av patienterna behandlade med MabThera (inklusive cytokinfrisättningssyndrom med hypotension och bronkospasm hos 10 % av patienterna), se avsnitt 4.8. Dessa symtom är vanligtvis reversibla efter avbrytande av infusionen och följt av behandling med ett antipyretikum och ett antihistamin. I vissa fall kan behandling med syrgas, koksaltinfusion, bronkdilaterare och glukokortikoider behövas. För svåra reaktioner hänvisas till texten ovan om cytokinfrisättningssyndromet.

Anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter intravenös administrering av proteiner till patienter. Typiskt för dessa reaktioner är att de, i motsats till cytokinfrisättningssyndromet, inträffar inom några minuter efter det att infusionen påbörjats. Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner, som t ex epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, skall finnas tillgängliga för akut insättande i händelse av en allergisk reaktion orsakad av MabThera. Kliniska tecken på anafylaxi kan likna de vid ett cytokinfrisättningssyndrom (se ovan). Reaktioner som hänför sig till överkänslighet har rapporterats mindre frekvent än de som relateras till cytokinfrisättning.

I vissa fall rapporterades ytterligare reaktioner vilka var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni.

Eftersom hypotension kan inträffa vid administrering av MabThera bör utsättning av antihypertensiva läkemedel övervägas 12 timmar före MabThera-infusionen.

Hjärtat

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter med kardiell anamnes och/eller som behandlats med kardiotoxisk kemoterapi ska övervakas noga.

Hematologisk toxicitet

Även om MabThera i monoterapi inte är myelosuppressiv, skall försiktighet iakttas då behandling av patienter med neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 75 \times 10^9/l$ övervägs, eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp är begränsad. MabThera har använts av 21 patienter som har genomgått autolog benmärgstransplantation och av andra riskgrupper med en förmodad reducerad benmärgsfunktion utan att inducera myelotoxicitet.

Regelbunden komplett blodstatus, inklusive neutrofil- och trombocyträkning, bör genomföras vid MabThera-behandling.

Infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive de med dödlig utgång, kan inträffa vid behandling med MabThera (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte administreras till patienter med en aktiv svår infektion (t.ex. tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3).

Läkare ska iaktta försiktighet vid övervägande av användning av MabThera på patienter med en anamnes av återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som ytterligare kan öka mottagligheten för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.8).

Fall av hepatit B-reakivering inklusive fulminant hepatit med dödlig utgång har rapporterats hos personer som fått MabThera. Majoriteten av dessa personer var dock även exponerade för cytostatika. Begränsad information från en studie hos patienter med återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi antyder att MabThera-behandling även kan försämra utfallet av primära hepatit B-infektioner. Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startas och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Mycket sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter marknadsintroduktionen av MabThera vid behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL) och kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.8). Majoriteten av patienterna hade fått MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner efter behandling med MabThera har inte studerats hos patienter med NHL och KLL och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med MabThera kan få vaccinationer med avdödade vacciner. Svarsfrekvensen kan emellertid vara lägre med avdödade vacciner. I en icke randomiserad studie, hade patienter med relapsrad låggradig NHL, som fick MabThera i monoterapi vid jämförelse med friska obehandlade kontroller, lägre svarsfrekvens på stelkrampsvaccination (16 % jämfört med 81 %) och Keyhole Limpet-hemocyanin (KLH) neoantigen (4 % jämfört med 76 % vid en uppskattning av >2 gånger så stor ökning i antikroppstiter). För patienter med KLL är resultaten troligen liknande med tanke på likheterna mellan de båda sjukdomarna, men detta har inte studerats i kliniska studier.

Medelvärdet av pre-terapeutisk antikroppstiter mot en rad olika antigener (streptokockpneumoni, influensa A, påssjuka, röda hund, vattkoppor) kvarstod under minst 6 månader efter behandling med MabThera.

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

Reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Metotrexat (MTX) naiva populationer med reumatoid artrit

MabThera rekommenderas inte för behandling av metotrexat-naiva patienter då en gynnsam risk/nytta-balans inte kunnat visas.

Infusionsrelaterade reaktioner

MabThera är förknippat med infusionsrelaterade reaktioner (IRR), vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Premedicinering bestående av ett analgetikum/antipyretikum samt ett antihistaminläkemedel bör alltid administreras före varje infusion av MabThera. Vid reumatoid artrit bör premedicinering med glukokortikoider också ges för att reducera frekvensen samt svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Svåra infusionsrelaterade reaktioner med fatal utgång har rapporterats hos patienter med reumatoid artrit efter marknadsgodkännande. Vid reumatoid artrit var majoriteten av infusionsrelaterade

händelser som rapporterades i kliniska studier, milda till måttliga i svårighetsgrad. Vanligaste symtomen var allergiska reaktioner såsom huvudvärk, pruritus, halsirritation, rodnad, hudutslag, urtikaria, hypertoni samt feber. I allmänhet var andelen patienter som fick infusionsrelaterade reaktioner större under första infusionen än under andra infusionen i varje behandlingsomgång. Incidensen av IRR minskade vid upprepade behandlingsomgångar (se avsnitt 4.8). De rapporterade reaktionerna var vanligen reversibla vid en minskning i hastighet, eller avbrott, av MabThera-infusionen och administrering av ett antipyretikum, ett antihistamin och i vissa fall syrgas, intravenös koksaltlösning eller bronkdilaterare, samt vid behov glukokortikoider. Patienter med redan existerande hjärtproblem samt de som tidigare upplevt kardiopulmonära biverkningar ska monitoreras noga. Beroende på svårighetsgraden av den infusionsrelaterade reaktionen och nödvändiga åtgärder sätts MabThera ut temporärt eller permanent. I de flesta fall kan infusionen återupptas med en 50 % -ig minskning i infusionshastighet (t ex från 100 mg/timme till 50 mg/timme) då symtomen helt har avklingat.

Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner som t ex epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, ska finnas tillgängliga för omedelbar användning om en allergisk reaktion skulle inträffa under administrering med MabThera.

Det finns inga data avseende säkerheten av MabThera hos patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA klass III) eller svår okontrollerad kardiovaskulär sjukdom. Hos patienter behandlade med MabThera har man observerat att kända ischemiska hjärttillstånd blivit symtomatiska, såsom angina pectoris och även förmaksflimmer och förmaksfladder. Därför bör risken för att patienter med känd hjärtsjukdom samt de som tidigare upplevt kardiopulmonära biverkningar, ska få kardiovaskulära komplikationer som ett resultat av infusionsreaktioner tas i beaktande innan behandling med MabThera inleds och patienterna bör övervakas noga under administreringen. Eftersom hypotension kan inträffa under MabThera-infusion bör man överväga att avstå från att ge antihypertensiv behandling 12 timmar före MabThera-infusionen.

Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit var snarlika dem som sågs hos patienter med reumatoid artrit i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Hjärtsjukdomar

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och/eller hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter som har eller har haft hjärtsjukdom skall därför följas noga (se Infusionsrelaterade reaktioner ovan).

Infektioner

Baserat på verkningsmekanismen för MabThera och kunskapen om att B-celler spelar en viktig roll för att upprätthålla ett normalt immunsvaret har patienter en ökad infektionsrisk till följd av behandling med MabThera (se avsnitt 5.1). Allvarliga infektioner, inklusive dödsfall, kan inträffa vid MabThera-behandling (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte ges till patienter med en aktiv svår infektion (t ex tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3) eller svårt immunsupprimerade patienter (t ex då nivåerna av CD4 och CD8 är mycket låga). Läkare bör iaktta försiktighet då de överväger att använda MabThera hos patienter med tidigare återkommande eller kroniska infektioner eller med underliggande tillstånd som kan göra patienten ytterligare predisponerad för allvarliga infektioner t.ex. hypogammaglobulinemi (se avsnitt 4.8). Före initiering av MabThera-behandling rekommenderas att immunoglobulinnivåerna fastställs.

Patienter som rapporterar tecken eller symtom på infektion efter MabThera-behandling ska omedelbart utvärderas och behandlas på lämpligt sätt. Innan en ytterligare behandling med MabThera ges ska patienten åter utvärderas för eventuell infektionsrisk.

Mycket sällsynta fall av fatal progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter användning av MabThera vid behandling av reumatoid artrit och autoimmuna sjukdomar inklusive systemisk lupus erythematosus (SLE) och vaskulit.

Hepatit B-infektioner

Fall av hepatit B-reakivering, inklusive de med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit, som fått MabThera.

Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startar och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Sent insättande neutropeni

Mät blodneutrofiler före varje behandling med MabThera och regelbundet upp till 6 månader efter avslutad behandling, samt vid tecken eller symtom på infektion (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

Immunisering

Läkare ska gå igenom patientens vaccinationstatus och följa gällande immuniseringsriktlinjer innan MabThera-behandling. Vaccinering ska vara avslutad minst 4 veckor före första administrering av MabThera.

Säkerheten av immunisering med levande virala vacciner efter MabThera-behandling har inte studerats. Därför rekommenderas inte vaccinering med levande virala vacciner vid MabThera-behandling eller vid låga perifera B cells nivåer.

Patienter behandlade med MabThera kan få vaccinationer med avdödat vaccin. Svarsfrekvensen för avdödade vacciner kan emellertid vara reducerad. I en randomiserad studie, hade patienter med reumatoid artrit som behandlades med MabThera och metotrexat jämförbara svarsfrekvenser av stelkrampsvaccination (39 % jämfört med 42 %), minskad svarsfrekvens av pneumokock polysackarid vaccin (43 % jämfört med 82 % till minst 2 serotyper av pneumokockantikroppar), och KLH neoantigen (47 % jämfört med 93 %), då det gavs 6 månader efter MabThera-behandling jämfört med patienter som bara fått metotrexat. Skulle vaccinationer med avdödat vaccin behövas under MabThera-behandling, bör dessa avslutats minst 4 veckor innan nästa behandlingsomgång med MabThera inleds.

Den övergripande erfarenheten av upprepad behandling med MabThera vid reumatoid artrit under ett år, är att andelen av patienter med positiv antikroppstiter mot *S.pneumoniae*, influensa, påssjuka, röda hund, vattkoppor och tetanustoxin i allmänhet motsvarade andelen innan behandlingen inleddes.

Samtidig/sekventiell användning av andra DMARDs vid reumatoid artrit

Samtidig användning av MabThera och andra antireumatiska behandlingar än de som specificeras under reumatoid artrit indikation och dosering rekommenderas inte.

Det finns begränsade data från kliniska studier för att helt utvärdera säkerheten vid sekventiell användning av andra DMARDs (inklusive TNF-hämmare och andra biologiska läkemedel) efter behandling med MabThera (se avsnitt 4.5). Tillgängliga data tyder på att frekvensen av klinisk relevant infektion är oförändrad när sådana behandlingar används hos patienter som tidigare behandlats med MabThera. Patienterna ska emellertid observeras noggrant avseende tecken på infektion om biologiska läkemedel och/eller DMARDs används efter MabThera-behandling.

Maligniteter

Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter. Baserat på den begränsade erfarenheten med MabThera hos patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.8) verkar nuvarande data

inte tyda på någon ökad risk för maligniteter. Dock kan den möjliga risken att utveckla solida tumörer för närvarande inte uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För tillfället finns begränsade data över möjliga interaktioner med MabThera.

Hos KLL-patienter, verkade samtidig behandling med MabThera inte ha någon effekt på fludarabins eller cyklofosfamids farmakokinetik. Dessutom var det heller ingen tydlig effekt av fludarabin och cyklofosfamid på MabTheras farmakokinetik.

Samtidig behandling med metotrexat hade ingen effekt på farmakokinetiken för MabThera hos patienter med reumatoid artrit.

Patienter med titrar av humana antimusantikroppar eller humana anti-chimära antikroppar (HAMA/HACA) kan få allergiska- eller överkänslighetsreaktioner vid behandling med andra diagnostiska eller terapeutiska monoklonala antikroppar.

Av patienter med reumatoid artrit fick 283 patienter efterföljande behandling med ett biologiskt DMARD efter behandling med MabThera. Hos dessa patienter var frekvensen av klinisk relevant infektion, under behandlingen med MabThera, 6,01 per 100 patientår jämfört med 4,97 per 100 patientår efter behandling med ett biologiskt DMARD.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av den långa retentionstiden för rituximab hos patienter med låga halter av B-celler ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 12 månader efter avslutad behandling med MabThera.

Graviditet

IgG immunoglobuliner passerar placentabariären.

B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mamma exponerats för MabThera har inte undersökts i kliniska studier. Det finns inga tillräckliga och välkontrollerade data från studier på gravida kvinnor, däremot har övergående förlust av B-celler och lymfocytopeni rapporterats hos några nyfödda vars mödrar har exponerats för MabThera under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). På grund av detta ska MabThera inte administreras till gravida kvinnor om inte de möjliga fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Det är inte känt om rituximab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom maternellt IgG utsöndras i bröstmjolk, och rituximab detekterades i mjölken från digivande apor, skall kvinnor inte amma då de behandlas med MabThera och i 12 månader efter avslutad MabThera-behandling.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på skadliga effekter av rituximab på fortplantningsorganen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna av MabThera på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts, men den farmakologiska effekten och de biverkningar som hittills rapporterats tyder på ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Erfarenhet från non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Summering av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen av MabThera vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi är baserad på data från patienter från kliniska studier och från data som inkommit efter marknadsintroduktionen. Dessa patienter var behandlade med antingen MabThera i monoterapi (som induktionsbehandling eller underhållningsbehandling efter induktionsbehandlingen) eller i kombination med kemoterapi.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som fick MabThera var infusionsrelaterade reaktioner som uppstod hos majoriteten av patienterna under den första infusionen. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och är mindre än 1 % efter åtta doser av MabThera.

Infektioner (framförallt bakteriella och virala) uppstod hos ungefär 30-55 % av patienterna i kliniska studier hos patienter med NHL och hos 30-50 % av patienterna i kliniska studier hos patienter med KLL.

De mest frekventa rapporterade eller observerade allvarliga biverkningarna var:

- Infusionsrelaterade reaktioner (inklusive cytokinfrisättningssyndrom, tumörlyssyndrom), se avsnitt 4.4
- Infektioner, se avsnitt 4.4
- Hjärt-kärlrubbningar, se avsnitt 4.4

Andra allvarliga biverkningar rapporterade är hepatit B-reakivering och PML (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar som har rapporterats med MabThera enbart eller i kombination med cytostatika summeras i tabell 1. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde och är presenterade efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

De biverkningar som bara identifierats efter marknadsintroduktion, och där frekvens inte kunnat uppskattats, är listade under ”Ingen känd frekvens”.

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion hos patienter med NHL och KLL behandlade med MabThera monoterapi/underhållsbehandling eller i kombination med kemoterapi

Organ- klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	bakteriella infektioner, virala infektioner, +bronkit	sepsis, +pneumoni, +febril infektion, +herpes zoster, +infektion i andningsvägarna, svampinfektioner, +infektioner av okänt ursprung, +akut bronkit, sinuit, hepatit B ¹		allvarlig virus-infektion ² <i>Pneumocystis jiroveci</i>	PML	
Blodet och lymfsystemet	neutropeni, leukopeni, +febril neutropeni, +trombocytopeni	anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulationsrubbningsar, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, lymfadenopati		övergående IgM-stegring i serum ³	fördröjd neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterade reaktioner, angioödem	hypersensitivitet		anafylaxi	tumörlyssyndrom ⁴ , cytokinfrisättningsyndrom ⁴ , serumsjuka	infusionsrelaterad akut reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktminskning, perifert ödem, ansiktsödem, LDH-stegring, hypokalcemi				
Psykiska störningar			depression, nervositet			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi, hypestesi, agitation, sömnlöshet, vasodilatation, yrsel, oro	dysgeusi		perifer neuropati, facialisför-lamning ⁵	kranial neuropati, förlust av andra sinnesförmågor ⁵
Ögon		lakrimationstörningar, konjunktivit			svår förlust av synförmågan ⁵	
Öron och balansorgan		tinnitus, smärta i öronen				förlust av hörseln ⁵
Hjärtat		+hjärtinfarkt ^{4 och 6} , arytm, +förmaksflimmer, takykardi, +hjärtpåverkan	+vänster hjärtkammarsvikt, +supraventrikulär takykardi, +ventrikulär takykardi, +angina, +myokardischemi, bradykardi	svåra hjärtrubbningar ^{4 och 6}	hjärtsvikt ^{4 och 6}	

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl		hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension			vaskulit (övervägande kutan), leukocyto-klastisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		bronkospasm ⁴ , respiratorisk sjukdom, bröstsmärta, dyspné, ökad hosta, rinit	astma, bronkiolitis obliterans, lunginfiltrat, hypoxi	interstitiell lungsjukdom ⁷	andningsinsufficiens ⁴	lunginfiltration
Magtarmkanalen	illamående	kräkning, diarré, buksmärta, dysfagi, stomatit, förstoppning, dyspepsi, anorexi, halsirritation	förstorad buk		gastrointestinalperforation ⁷	
Hud och subkutan vävnad	pruritus, hudutslag, ⁺ alopeci	urtikaria, svettningar, nattliga svettningar, ⁺ hudpåverkan			svåra bullösa hudreaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermalnekrolys (Lyells syndrom) ⁷	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggvärk, ont i nacken, värk				
Njurar och urinvägar					njurinsufficiens ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, frysningar, asteni, huvudvärk	tumörsmärta, rodnad, sjukdomskänsla, förkylningssyndrom, ⁺ trötthet, ⁺ frossa, ⁺ multi-organsvikt ⁴	smärta vid infusionsstället			
Undersökningar	minskade IgG-nivåer					

För varje biverkning baserades den beräknade frekvensen på alla grader av reaktioner (från mild till svår), förutom för biverkningar markerade med "+" där frekvensen endast baserades på svåra (\geq grad 3 NCI common toxicity criteria) reaktioner. Endast den högsta frekvensen som observerades i studierna har rapporterats.

¹ innefattar reaktivering och primära infektioner; frekvens baserad på R-FC regimen vid återfall/refraktär KLL.

² se också avsnitt infektioner nedan

³ se också avsnitt hematologiska biverkningar nedan

⁴ se också avsnitt infusionsrelaterade reaktioner nedan. Sällsynta fall med dödlig utgång har rapporterats

⁵ tecken och symtom på kranial neuropati. Uppkommen vid olika tidpunkter upp till flera månader efter avslutad behandling med MabThera

⁶ observerat huvudsakligen hos patienter med tidigare hjärtproblem och/eller hjärttoxisk kemoterapi och var främst associerade med infusionsrelaterade reaktioner.

⁷ inkluderar fall med dödlig utgång.

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier, men rapporterades med en likvärdig eller lägre incidens i behandlingsgruppen med MabThera jämfört med kontrollgruppen: hematotoxicitet, neutropen infektion, urinvägsinfektion, sensorisk störning, pyrexia.

Tecken och symtom som talade för en infusionsrelaterad reaktion rapporterades hos mer än 50 % av patienterna i kliniska studier och sågs övervägande vid den första infusionen, vanligen under den första eller andra timmen. Dessa symtom omfattade i huvudsak feber, frossa och stelhet. Andra symtom var rodnad, angiödem, bronkospasm, kräkningar, illamående, urtikaria/utslag, trötthet, huvudvärk, halsirritation, rhinit, klåda, värk, takykardi, hypertension, hypotension, dyspné, dyspepsi, asteni och tecken på tumörlyssyndrom. Svåra infusionsrelaterade reaktioner (så som bronkospasm, hypotension) uppstod i upp till 12 % av fallen. Ytterligare rapporterade reaktioner var i vissa fall hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni. Försämring av existerande hjärtproblem så som angina pectoris eller hjärtsvikt eller svåra hjärtproblem (hjärtsvikt, hjärtinfarkt, förmaksflimmer), lungödem, multi-organsvikt, tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningssyndrom, njursvikt och respiratorisk svikt rapporterades vid lägre eller okänd frekvens. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och ses hos <1 % av patienterna efter åtta cyklers behandling med MabThera.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

MabThera framkallade B-cellsdepletion hos 70-80 % av patienterna men har associerats med en minskad mängd immunoglobuliner i serum hos endast en minoritet av patienterna.

Lokaliserad candidainfektion och Herpes zoster rapporterades med en högre incidens i gruppen behandlad med MabThera i randomiserade studier. Svåra infektioner rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som behandlats med MabThera i monoterapi. Högre frekvens av infektioner överlag, inklusive grad 3- och 4-infektioner, observerades vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år vid jämförelse med kontrollgruppen. Ingen kumulativ toxicitet i form av infektioner rapporterades över en 2-årig behandlingsperiod. Dessutom har andra allvarliga virusinfektioner antingen nya, reaktiverade eller försämrade, några med dödlig utgång, rapporterats med MabThera-behandling. Majoriteten av patienterna hade behandlats med MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation. Exempel på dessa allvarliga virusinfektioner är infektioner orsakade av herpesvirus (Cytomegalovirus, Varicella Zoster-virus och Herpes Simplex-virus), JC-virus (progressivt multifocalt leukoencefalopati (PML)) och hepatit C-virus. Fall av fatal PML som uppkommit efter sjukdomsprogression och upprepade behandling har även rapporterats i kliniska studier. Fall av hepatit B-reakivering har rapporterats, majoriteten av de patienterna fick MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Hos patienter med återfall/refraktär KLL, var incidensen av hepatit B-infektion grad 3/4 (reakivering och primär infektion) 2 % i R-FC jämfört med 0 % FC. Progression av Kaposi sarkom har observerats vid behandling med MabThera hos patienter med existerande Kaposi sarkom. Dessa fall uppstod vid ej godkända indikationer och majoriteten av patienterna var HIV-positiva.

Hematologiska biverkningar

I kliniska studier med monoterapi av MabThera givet i 4 veckor, uppstod i en minoritet av patienterna hematologiska abnormaliteter och de var vanligen milda och reversibla. Svår (grad 3/4) neutropeni rapporterades hos 4,2 %, anemi hos 1,1 % och trombocytopeni hos 1,7 % av patienterna. Vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år rapporterades, leukopeni (5 % jämfört med 2 %, grad 3/4) och neutropeni (10 % jämfört med 4 %, grad 3/4) vid en högre incidens i jämförelse med kontrollgruppen. Incidensen av trombocytopeni var låg (<1 %, grad 3/4) och det fanns ingen skillnad mellan behandlingsarmarna. I studier med MabThera i kombination med kemoterapi, rapporterades under behandlingens gång oftare grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % jämfört med CHOP 79 %, R-FC 23 % jämfört med FC 12 %), neutropeni (R-CVP 24 % jämfört med CVP 14 %; R-CHOP 97 % jämfört med CHOP 88 %, R-FC 30 % jämfört med FC 19 % i tidigare obehandlad KLL), pancytopeni (R-FC 3 % jämfört med FC 1 % i tidigare obehandlad KLL) med högre frekvens jämfört med enbart kemoterapi. Däremot var den högre incidensen neutropeni hos patienter behandlade med MabThera och kemoterapi inte associerad med en högre incidens av infektioner och infestationer i jämförelse

med patienter behandlade med enbart kemoterapi. Studier på tidigare obehandlad och refräktär/terapisviktande KLL har fastställt att i upp till 25% av patienterna behandlade med R-FC var neutropeni förlängd (definierat som neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ som kvarstod mellan dag 24 och 42 efter sista dosen) eller inträffade med sen debut (definierat som neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ efter dag 42 efter sista dosen hos patienter utan tidigare förlängd neutropeni eller som återhämtat sig före dag 42) efter behandling med MabThera plus FC. Ingen skillnad rapporterades för incidensen av anemi. Några fall av fördröjd neutropeni, som uppstått mer än fyra veckor efter sista infusionen av MabThera har rapporterats. I studien för första linjens behandling av KLL, upplevde patienterna i Binet stadium C mer biverkningar i R-FC-armen jämfört med FC-armen (R-FC 83 % jämfört med FC 71 %). I studien med återfall/refraktär KLL, rapporterades grad 3/4 trombocytopeni hos 11 % av patienterna i R-FC-gruppen jämfört med 9 % av patienterna i FC-gruppen.

I studier med MabThera på patienter med Waldenströms makroglobulinemi, observerades övergående IgM-stegringar i serum efter behandlingens början, vilket kan vara associerad med hyperviskositet och relaterade symtom. Den övergående ökningen av IgM återgick vanligen till åtminstone de ursprungliga nivåerna inom 4 månader.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärt-kärlbiverkningar rapporterades hos 18,8 % av patienterna under kliniska studier med MabThera i monoterapi varav de mest frekvent rapporterade händelserna var hypotension och hypertension. Fall av grad 3- eller 4-arytmi (inklusive ventrikulär och supraventrikulär takykardi) och angina pectoris under infusion rapporterades. Vid underhållsbehandling var incidensen av grad 3/4 hjärtfel jämförbar mellan patienter behandlade med MabThera och kontrollgruppen. Kardiella händelser rapporterades som allvarliga biverkningar (inklusive förmaksflimmer, myokardinfarkt, vänsterkammarsvikt, myokardischemi) hos 3 % av patienterna som behandlades med MabThera jämfört med <1 % av de i kontrollgruppen. I studier som utvärderar MabThera i kombination med kemoterapi, var incidensen av grad 3 och 4 hjärtarytmier, övervägande supraventrikulära arytmier så som takykardi och förmaksflimmer, högre i R-CHOP-gruppen (14 patienter, 6,9 %) i jämförelse med CHOP-gruppen (3 patienter, 1,5 %). Alla dessa arytmier uppstod antingen i samband med en MabThera infusion eller var associerad med känsliga tillstånd så som feber, infektion, akut hjärtinfarkt eller existerande respiratorisk- och kardiovaskulär sjukdom. Ingen skillnad observerades i incidensen av andra grad 3 och 4 hjärthändelser inklusive hjärtsvikt, myokardsjukdom och manifest kranskärlssjukdom mellan R-CHOP- och CHOP-gruppen. Vid KLL, var den totala incidensen av hjärtbiverkningar av grad 3 eller 4 låg både i studien för första linjens behandling (4 % R-FC, 3 % FC) och i studien för återfall/refraktär KLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Andningsvägar

Fall av interstitiell lungsjukdom, några med dödlig utgång har rapporterats.

Neurologiska rubbningar

Under behandlingsperioden (induktionsbehandling med R-CHOP i som mest åtta cykler) upplevde fyra patienter (2 %), som alla hade kardiovaskulära riskfaktorer och behandlades med R-CHOP, tromboembolisk cerebrovaskulära händelser under första behandlingscykeln. Det var ingen skillnad i incidensen av andra tromboemboliska händelser mellan behandlingsgrupperna. Däremot fick tre patienter (1,5 %) i CHOP-gruppen cerebrovaskulära händelser, som alla uppstod under uppföljningstiden. Vid KLL, var den totala incidensen av nervsystems biverkningar av grad 3 eller 4 låg både i studien för första linjens behandling (4 % R-FC, 4 % FC) och i studien för återfall/refraktär KLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Fall av PRES (Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och ändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Gastrointestinala rubbningar

Gastrointestinal perforation som i vissa fall lett till dödsfall har observerats hos patienter som behandlats med MabThera mot non-Hodgkins lymfom. I majoriteten av dessa fall administrerades MabThera tillsammans med kemoterapi.

IgG-nivåer

I de kliniska studierna som studerade MabThera som underhållsbehandling vid relapserande/refraktära follikulära lymfom var median IgG-nivåerna under den lägsta gränsen för normalvärdet (LLN) (<7 g/l) i både observationsgruppen och MabThera-gruppen efter induktionsbehandling. I observationsgruppen ökade IgG nivåerna efterhand till över LLN, men i MabThera gruppen förblev de konstanta. Andelen patienter med IgG-nivåer under LLN var ungefär 60 % i MabThera gruppen under hela den 2 åriga behandlingsperioden, medan andelen minskade i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Ett litet antal spontana rapporter och litteraturfall av hypogammaglobulinemi har observerats hos barn som behandlats med MabThera. Vissa fall har varit allvarliga och krävt substitutionsbehandling med immunglobuliner under lång tid. Konsekvenserna av långvarig B-cellsdepletion hos barn är okända.

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Patientundergrupper - MabThera i monoterapi

Äldre patienter (≥ 65 år)

Incidensen av biverkningar av alla grader och grad 3/4 var lika hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år).

Stor tumörbörda

Det var en högre incidens av grad 3/4 biverkningar hos patienter med stor tumörbörda än hos patienter utan stor tumörbörda (25,6 % jämfört med 15,4 %) Incidensen av biverkningar av någon grad var liknande i de två grupperna.

Förnyad behandling

Andelen patienter som rapporterade biverkningar efter förnyad behandling med ytterligare kurer av MabThera var ungefär densamma som andelen patienter som rapporterade biverkningar efter initial exponering (för någon biverkan och för grad 3/4 biverkningar).

Patientundergrupper - MabThera i kombinationsbehandling

Äldre patienter (≥ 65 år)

Incidensen av grad 3/4 blod- och lymfatiska biverkningar var högre hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år), med tidigare obehandlad KLL eller återfall/refraktär KLL.

Erfarenhet av reumatoid artrit

Summering av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen av MabThera inom reumatoid artrit baseras på data från patienter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion.

Säkerhetsprofilen för MabThera hos patienter med svår reumatoid artrit (RA) sammanfattas i avsnitten nedan. I kliniska studier har fler än 3100 patienter fått minst en behandlingsomgång och följts under perioder från 6 månader till över 5 år; cirka 2400 patienter har fått två eller flera behandlingsomgångar varav fler än 1000 patienter har fått fem eller flera behandlingsomgångar. Säkerhetsinformation samlad efter marknadsintroduktion motsvarar den förväntade biverkningsprofilen, samma som setts i kliniska studier för MabThera (se avsnitt 4.4).

Patienterna fick 2 x 1000 mg MabThera med ett intervall på två veckor mellan doserna; i tillägg till metotrexat (10-25 mg/vecka). MabThera-infusionerna gavs efter intravenös infusion av 100 mg metylprednisolon och patienterna fick även oralt prednison under 15 dagar.

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade i Tabell 2. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste biverkningarna som ansågs bero på behandling med MabThera var infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Den totala incidensen av IRR i kliniska studier var 23 % efter den första infusionen och minskade vid efterföljande infusioner. Allvarliga IRR var mindre vanliga (hos 0,5 % av patienterna) och sågs främst under första behandlingsomgången. Förutom biverkningar som setts i RA-studier med MabThera har progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4) och serumsjukelikhande reaktion rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Tabell 2 Summering av biverkningar som rapporterats hos patienter med reumatoid artrit som fått MabThera i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

Organklassificering	Muycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Muycket sällsynta
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	bronkit, sinusit, gastroenterit, fotsvamp			PML, reaktivering av hepatit B
Blodet och lymfsystemet		neutropeni ¹		sent insättande neutropeni ²	serumsjukelikhande reaktion
Hjärtat				kärlkramp, förmaksflimmer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt	förmaksfladder
Immunsystemet	³ infusionsrelaterade reaktioner (hypertoni, illamående, hudutslag, feber, pruritus, urtikaria, halsirritation, heta blodvallningar, hypotoni, rinit, stelhet, takykardi, utmattning, svalgont, perifert ödem, erytem)		³ infusionsrelaterade reaktioner (generaliserat ödem, bronkospasm, väsande andning, larynxödem, angioneurotiskt ödem, generaliserad pruritus, anafylaxi, anafylaktoid reaktion)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
Metabolism och nutrition		hyperkolesterolemi			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	parestesi, migrän, yrsel, ischiassmärta			
Hud och subkutan vävnad		alopeci			toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom ⁵

Organklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Psykiska störningar		depression, ångest			
Magtarmkanalen		dyspepsi, diarré, gastroesofagal reflux, munsår, smärtor i övre buken			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi/muskuloskeletala smärta, osteoartrit, bursit			
Undersökningar	minskade IgM nivåer ⁴	minskade IgG nivåer ⁴			

¹ Frekvensområdet härrör från laboratorievärden insamlade som en del av rutinmässig monitorering av laboratorievärden i kliniska studier

² Frekvensområdet härrör från data insamlade efter marknadsintroduktionen.

³ Reaktionen inträffade under eller inom 24 timmar efter infusion. Se även infusionsrelaterade reaktioner nedan. Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa som resultat av överkänslighet och/eller av verkningmekanismen.

⁴ Inkluderar observationer insamlade som en del av rutinmässig monitorering av laboratorievärden.

⁵ inkluderar fall med dödlig utgång.

Upprepade behandlingsomgångar

Upprepade behandlingsomgångar förknippas med en biverkningsprofil liknande den som observerades efter första exponeringen. Frekvensen av samtliga biverkningar efter första exponeringen av MabThera var högst under de första 6 månaderna, och minskade därefter. Detta beror främst på de infusionsrelaterade reaktionerna (mest frekvent förekommande under första behandlingsomgången), förvärrad RA och infektioner, vilka alla förekommer mer frekvent under de första 6 månaderna av behandling.

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier var den mest frekventa biverkningen efter behandling med MabThera infusionsrelaterade reaktioner (IRR) (se Tabell 2). Av 3189 patienter som behandlades med MabThera fick 1135 (36%) minst en infusionsrelaterad reaktion, 733 patienter av 3189 (23%) fick en infusionsrelaterad reaktion efter första infusionen av MabThera. Incidensen av IRR minskade vid efterföljande infusioner. I kliniska studier fick färre än 1% (17 av 3189 patienter) en allvarlig IRR. Inga IRR med CTC grad 4 eller IRR med fatal utgång rapporterades i de kliniska studierna. Andelen händelser av CTC grad 3 och IRR som ledde till behandlingsutsättande minskade med antalet behandlingsomgångar, och var sällsynta från behandlingsomgång 3 och framåt. Premedicinering med intravenösa glukokortikoider minskade signifikant incidensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt 4.2 och 4.4). Svåra infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

I en studie designad för att utvärdera säkerheten av en snabbare MabThera-infusion hos patienter med reumatoid artrit, tilläts patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte fått en allvarlig IRR under eller inom 24 timmar från deras första infusion att få en 2-timmars intravenös infusion av MabThera. Patienter med tidigare allvarliga infusionsreaktioner mot en biologisk behandling för RA exkluderades från studien. Incidensen, typer och allvarlighetsgrad av IRR överensstämde med vad som tidigare observerats. Inga allvarliga IRR observerades.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Infektionsfrekvensen var ungefär 94 per 100 patientår hos MabThera-behandlade patienter. Infektionerna var övervägande milda till måttliga och bestod oftast av övre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner. Incidensen av infektioner som var allvarliga eller krävde behandling med intravenös antibiotika var ungefär 4 per 100 patientår. Flera behandlingsomgångar med MabThera visade ingen signifikant ökning av frekvensen av allvarliga infektioner. I kliniska studier har nedre

luftvägsinfektioner (inklusive pneumoni) rapporteras med samma frekvens i MabThera-grupper som i kontrollgrupper.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med dödlig utgång har rapporterats efter användning av MabThera vid behandling av autoimmuna sjukdomar. De innefattar reumatoid artrit och andra autoimmuna sjukdomar utanför godkänd indikation, inklusive systemisk lupus erythematosus (SLE) och vaskulit.

Hos patienter med non-Hodgkins lymfom som behandlas med MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi har fall ha reaktivering av hepatit B rapporterats (se non-Hodgkins lymfom). Reaktivering av hepatit B-infektioner har också rapporterats i mycket sällsynta fall hos patienter som behandlas för RA med MabThera (se avsnitt 4.4).

Hjärt-kärlbiverkningar

Allvarliga kardiella händelser rapporterades med en frekvens av 1,3 per 100 patientår hos MabThera-behandlade patienter jämfört med 1,3 per 100 patientår hos placebo-behandlade patienter. Andelen patienter som fick kardiella händelser (alla eller allvarliga) ökade inte vid flera behandlingsomgångar.

Neurologiska händelser

Fall av PRES (Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och ändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Neutropeni

Fall av neutropeni i samband med MabThera-behandling har observerats, av vilka majoriteten var övergående och milda eller måttliga i svårighetsgrad. Neutropeni kan uppkomma flera månader efter administrering av MabThera (se avsnitt 4.4).

I placebokontrollerade delar av kliniska studier hade 0,94 % (13/1382) av MabThera-behandlade patienter och 0,27 % (2/731) av placebo-patienter utvecklat svår neutropeni.

Sällsynta fall av neutropeni, inklusive svåra fall med sen debut och persistent neutropeni, har rapporterats efter marknadsgodkännandet. Vissa av dessa var associerade med fatala infektioner.

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Avvikelse i laboratorievärden

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM under den nedre normalvärdesgränsen) har observerats hos RA-patienter behandlade med MabThera. Utvecklandet av låga IgG- eller IgM-nivåer medförde inte en ökad frekvens av det totala antalet infektioner eller allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4)

Ett litet antal spontana rapporter och litteraturfall av hypogammaglobulinemi har observerats hos barn som behandlats med MabThera. Vissa fall har varit allvarliga och krävt substitutionsbehandling med immunglobuliner under lång tid. Konsekvenserna av långvarig B-cellsdepletion hos barn är okända.

Erfarenheter från granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

I den kliniska studien av granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit behandlades 99 patienter med MabThera (375 mg/m², en gång i veckan under 4 veckor) och glukokortikoider (se avsnitt 5.1).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som anges i tabell 3 var alla biverkningar som inträffade med en incidens av $\geq 5\%$ i MabThera-gruppen.

Tabell 3 Biverkningar som förekom under 6 månader hos $\geq 5\%$ av patienterna som fick MabThera, och i en högre frekvens än kontrollgruppen, i den pivotala kliniska studien.

Organklassificering	Rituximab
Biverkning	(n=99)
Blodet och lymfsystemet	
Trombocytopeni	7%
Magtarmkanalen	
Diarré	18%
Dyspepsi	6%
Konstipation	5%
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Perifert ödem	16%
Immunsystemet	
Cytokinfrisättningssyndrom	5%
Infektioner och infestationer	
Urinvägsinfektion	7%
Bronkit	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaryngit	5%
Undersökningar	
Minskat hemoglobin	6%
Metabolism och nutrition	
Hyperkalemi	5%
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelspasm	18%
Artralgi	15%

Organklassificering	Rituximab
Biverkning	(n=99)
Ryggsmärta	10%
Muskelsvaghet	5%
Muskuloskeletal smärta	5%
Smärta i extremiteter	5%
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	10%
Tremor	10%
Psykiska störningar	
Sömnlöshet	14%
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	12%
Dyspné	11%
Epistaxis	11%
Nästäppa	6%
Hud och subkutan vävnad	
Acne	7%
Blodkärl	
Hypertension	12%
Blodvallning	5%

Utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR) i kliniska studier för granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit, definierades som någon biverkan som inträffade inom 24 timmar efter en infusion och som av prövare ansågs vara infusionsrelaterad. Nittionio patienter behandlades med MabThera och 12% fick minst en IRR. Alla IRR var av CTC grad 1 eller 2. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var cytokinfrisättningssyndrom, blodvallning, halsirritation, och tremor. MabThera gavs i kombination med intravenösa glukokortikoider vilket kan minska incidensen och allvarlighetsgraden av dessa händelser.

Infektioner

Hos 99 patienter som behandlades med MabThera var den övergripande infektionsfrekvensen cirka 237 per 100 patientår (95% KI 197-285) vid 6 månaders primär endpoint. Infektionerna var huvudsakligen lindriga till måttliga och bestod främst av övre luftvägsinfektioner, herpes zoster och

urinvägsinfektioner. Frekvensen av allvarliga infektioner var cirka 25 per 100 patientår. Den vanligast rapporterade allvarliga infektionen i MabThera-gruppen var lunginflammation med en frekvens på 4%.

Maligniteter

Förekomsten av malignitet hos patienter som behandlades med MabThera i kliniska studier för granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit, var 2,00 per 100 patientår vid studiens stängning (när sista patienten hade avslutat uppföljningsperioden). Baserat på standardiserade incidensförhållanden, förefaller förekomsten av maligniteter vara snarlik den som tidigare rapporterats hos patienter med ANCA-associerad vaskulit.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärtbiverkningar inträffade med en frekvens på ungefär 273 per 100 patientår (95% KI 149-470) vid 6 månaders primär endpoint. Förekomsten av allvarliga hjärtbiverkningar var 2,1 per 100 patientår (95% KI 3 -15). De vanligast rapporterade biverkningarna var takykardi (4%) och förmaksflimmer (3%) (se avsnitt 4.4).

Neurologiska händelser

Fall av PRES (Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats hos patienter med autoimmuna sjukdomar. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och ändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Hepatit B-reakivering

Ett fåtal fall av hepatit B-reakivering varav några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit som behandlats med MabThera efter marknadsintroduktion.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi (IgA, IgG eller IgM under nedre normalvärde) har observerats hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit som behandlats med MabThera. Vid 6 månader, i den aktivt kontrollerade, randomiserad, dubbelblinda, multicenter, non-inferiority studien hade 27%, 58% och 51% av patienterna i MabThera-gruppen med normala immunglobulinnivåer vid studiestart, låga IgA, IgG och IgM-nivåer jämfört med 25%, 50% och 46% i cyklofosamid-gruppen. Det fanns ingen ökad frekvens av det totala antalet infektioner eller allvarliga infektioner hos patienter med låga IgA, IgG eller IgM-nivåer.

Neutropeni

I den aktivt kontrollerade, randomiserade, dubbelblinda, multicenter, non-inferiority studien av MabThera vid granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit, utvecklade 24% av patienterna i MabThera-gruppen (en behandlingsomgång) och 23% av patienterna i cyklofosamid-gruppen, neutropeni av CTC grad 3 eller högre. Neutropeni förknippades inte med en observerad ökning av allvarlig infektion hos patienter behandlade med MabThera. Effekten av multipla MabThera-behandlingar på utvecklingen av neutropeni hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopiska polyangit har inte studerats i kliniska studier.

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet med doser högre än den godkända dosen av MabThera intravenös formulering är tillgängliga från kliniska studier på människa. Den högsta intravenösa dosen av MabThera som testats på människor hittills är 5000 mg (2250 mg/m²). Denna dos testades i en dosupptrappingsstudie hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Inga ytterligare säkerhetssignaler identifierades. Hos patienter som får en överdos bör infusionen omedelbart avbrytas och patienterna noga övervakas.

Fem fall av överdosering med MabThera har rapporterats efter marknadsintroduktion. Tre fall hade inga rapporterade biverkningar. De två fall av biverkningar som rapporterades var influensaliknande symtom efter en dos av 1,8 g rituximab och fatal andningssvikt efter en dos av 2 g rituximab.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska ämnen, monoklonala antikroppar, ATC-kod L01X C02

Rituximab binder specifikt till det transmembrana antigenet, CD20, ett icke glykosylerat fosfoprotein, lokaliserat på pre-B och mogna B-lymfocyter. Antigenet uttrycks på > 95 % av alla B-cells non-Hodgkins lymfom.

CD20 återfinns både på normala och maligna B-celler, men inte på hematopoietiska stamceller, pro-B-celler, normala plasmaceller eller annan normal vävnad. Detta antigen internaliseras inte vid antikroppsbindning och secernerar inte. CD20 cirkulerar inte i plasma som ett fritt antigen och konkurrerar således inte om antikroppsbindningen.

Fab-domänen hos rituximab binder till CD20 antigenet på B-lymfocyter och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys. Möjliga mekanismer för effektormedierad lys av celler inkluderar komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) som ett resultat av C1q-bindningen och antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) medierad av en eller flera Fc γ -receptorer på ytan av granulocyter, makrofager och NK-celler. Genom bindning till CD20 antigenet på B-lymfocyter har rituximab även visats inducera celledöd via apoptos.

Antalet perifera B-celler sjönk under normalvärdet efter att den första infusionen med MabThera fullföljts. Hos patienter behandlade för hematologiska maligniteter började B-cellsnivåerna att återhämta sig inom 6 månader efter avslutad behandling och generellt återgå till normala värden inom 12 månader efter avslutad behandling, även om det hos vissa patienter kan ta längre tid (upp till en median återhämtningstid på 23 månader efter induktionsbehandling). Hos patienter med reumatoid artrit observerades en omedelbar minskning av antalet B-celler i perifert blod efter två MabThera-infusioner à 1000 mg givna med 14 dagars intervall. Antalet B-celler i perifert blod började återkomma från vecka 24 och normalisering av B-cellsnivåerna observerades hos majoriteten av patienterna efter 40 veckor, oavsett om MabThera gavs som monoterapi eller i kombination med metotrexat. En liten andel patienter hade en förlängd perifer B-cellsdepletion som varade i 2 år eller längre efter sista dosen MabThera. Hos patienter med granulomatös polyangit eller mikroskopisk polyangit, minskade antalet perifera B-celler till <10 celler/ μ l efter två veckovisa infusioner av rituximab 375 mg/m², och låg kvar på den nivån hos de flesta patienter i upp till 6 månader. Majoriteten av patienterna (81 %) visade tecken på återkomst av B-celler med ett antal > 10 celler/ μ l vid månad 12, som ökade till 87 % av patienterna vid månad 18.

Follikulära lymfom

Monoterapi

Initial behandling, 1 dos per vecka i 4 veckor

I den pivotala studien deltog 166 patienter, med låggradigt eller follikulärt B-cells non-Hodgkins lymfom (NHL) som recidiverat eller varit kemoterapiresistent. Patienterna gavs MabThera 375 mg/m² kroppsytta som en intravenös infusion en gång per vecka i fyra veckor. Den totala responsfrekvensen (ORR) i intention-to-treat (ITT)- populationen var 48 % (95 % Konfidensintervall (KI) 41 % - 56 %), med 6 % komplett respons- (CR) och 42 % partiell respons- (PR)frekvens. Mediantiden till progression (TTP) var 13,0 månader för patienter som svarade på behandlingen. I en undergruppsanalys var den totala responsfrekvensen högre hos patienter med de histologiska kategorierna IWF B, C och D jämfört med IWF A (58 % jämfört med 12 %), högre hos patienter vars största lesion var < 5 cm jämfört med >7 cm vid störst diameter (53 % jämfört med 38 %), samt högre hos patienter med kemosensitivt återfall jämfört med kemoterapiresistent (definierad som responsduration < 3 månader) återfall (50 % jämfört med 22 %). Den totala responsfrekvensen hos patienter som tidigare behandlats med autolog benmärgstransplantation (ABMT) var 78 % jämfört med 43 % hos patienter utan ABMT. Varken ålder, kön, grad av lymfom, initial diagnos, närvaro eller frånvaro av stor tumörbörda, normal eller hög LDH eller närvaro av extranodal sjukdom hade en statistisk signifikant effekt (Fishers exakta test) på det kliniska svaret av MabThera. En statistisk signifikant korrelation noterades mellan responsfrekvenserna och benmärgsengagemang, 40 % av patienterna med benmärgsengagemang svarade jämfört med 59 % av patienterna utan benmärgsengagemang (p=0,0186). Denna skillnad bekräftades dock inte av en stegvis logistisk regressionsanalys i vilken följande faktorer identifierades som prognostiska faktorer: histologisk typ, bcl-2-positivitet före behandling, resistens mot senaste kemoterapi och stor tumörbörda ("bulky").

Initial behandling, 1 dos per vecka i 8 veckor

I en icke-kontrollerad multicenter-studie fick 37 patienter med recidiverat eller kemoterapiresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, 375 mg/m² MabThera som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt åtta veckor. Den totala responsfrekvensen var 57 % (95 % KI; 41 % – 73 %; CR 14 %, PR 43 %) med en median-TTP på 19,4 månader (intervall 5,3 till 38,9 månader) för de patienter som svarade på behandlingen.

Initial behandling vid stor tumörbörda, 1 dos per vecka i 4 veckor

I poolade data från tre studier fick 39 patienter med recidiverat eller kemoterapiresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, med stor tumörbörda (enstaka lesion ≥ 10 cm i diameter), 375 mg/m² MabThera som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt fyra veckor. Den totala responsfrekvensen var 36 % (95 % KI 21 % – 51 %; CR 3 %, PR 33 %) med en median-TTP på 9,6 månader (intervall 4,5 till 26,8 månader) för de patienter som svarade på behandlingen.

Förnyad behandling, 1 dos per vecka i 4 veckor

I en icke-kontrollerad multicenter-studie deltog 58 patienter med recidiverat eller kemoterapiresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, och som hade uppnått ett objektiva kliniskt svar vid en tidigare behandlingskur med MabThera. Dessa patienter fick MabThera, 375 mg/m² som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt fyra veckor. Tre av patienterna hade tidigare erhållit två kurer av MabThera och gavs därefter en tredje kur inom studien. Två patienter fick förnyad behandling två gånger i studien. För de 60 förnyade behandlingarna som studerades, var den totala responsfrekvensen 38 % (95 % KI; 26 % – 51 %; 10 % CR 28 % PR) med en median-TTP på 17,8 månader (intervall 5,4 - 26,6) för de patienter som svarade på behandlingen. Detta framstår som fördelaktigt jämfört med den TTP som uppnåddes efter den första kuren av MabThera (12,4 månader).

Initial behandling, i kombination med kemoterapi

I en öppen randomiserad studie blev totalt 322 tidigare obehandlade patienter med follikulära lymfom randomiserade till behandling med antingen CVP (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² till maximalt 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 cykler eller till behandling med MabThera 375 mg/m² i kombination med CVP (R-CVP). MabThera gavs dag 1 i varje behandlingscykel. Totalt 321 patienter (162 R-CVP, 159 CVP) erhöll behandling och analyserades avseende effekt. Mediantiden för uppföljning av patienterna var 53 månader. R-CVP gav en signifikant fördel jämfört med CVP avseende det primära effektmåttet, tid till behandlingssvikt (27 månader jämfört med 6,6 månader, $p < 0,0001$, log-rank test). Andelen patienter med ett tumorsvar (CR, CRu, PR) var signifikant högre ($p < 0,0001$ Chi-Square test) i R-CVP-gruppen (80,9 %) än i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP medförde en signifikant förlängning av tid till sjukdomsprogress eller död jämfört med CVP, 33,6 månader respektive 14,7 månader ($p < 0,0001$, log-rank test). Mediantiden för responsduration var 37,7 månader i R-CVP-gruppen och 13,5 månader i CVP-gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test).

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna avseende överlevnad visade en signifikant klinisk skillnad ($p=0,029$, log-rank test stratifierad efter center): överlevnaden vid 53 månaders uppföljning var 80,9 % för patienterna i R-CVP-gruppen jämfört med 71,1 % för patienterna i CVP-gruppen.

Resultaten från tre andra randomiserade studier med MabThera i kombination med annan kemoterapibehandling än CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har också visat signifikanta förbättringar avseende responsfrekvens, tidsberoende parametrar liksom överlevnad. De huvudsakliga resultaten från alla fyra studierna finns summerade i tabell 4.

Tabell 4 Översikt över de huvudsakliga resultaten från fyra randomiserade fas III-studier som utvärderar fördelarna med MabThera och olika kemoterapibehandlingar vid follikulära lymfom

Studie	Behandling (n)	Medianuppföljning (månader)	ORR (%)	CR (%)	Median TTF/PFS/ EFS (månader)	OS (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 månader 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2,6 år Ej nådd p < 0,001	18 månader 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28,8 Ej nådd p < 0,0001	48 månader 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Ej nådd p < 0,0001	42 månader 84 91 p = 0,029

EFS – Händelsefri överlevnad

TTP – Tid till sjukdomsprogress eller död

PFS – Progressionsfri överlevnad

TTF – Tid till behandlingssvikt

OS – överlevnad vid tidpunkten för analyserna

Underhållsbehandling

Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie fick 1193 patienter med tidigare obehandlat avancerat follikulärt lymfom induktionsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44) enligt läkarens val. Totalt svarade 1078 patienter på induktionsbehandlingen av vilka 1018 randomiserades till underhållsbehandling med MabThera (n=505) eller observation (n=513). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Underhållsbehandling med MabThera bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsytan givet varannan månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Efter en median observationstid på 25 månader från randomisering, resulterade underhållsbehandling med MabThera i kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring i primär effektvariabel, progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av prövaren, i jämförelse med observation av patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (Tabell 5).

Signifikant nytta av underhållsbehandling med MabThera sågs också för de sekundära effektvariablerna händelsefri överlevnad (EFS, event-free survival), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNLT), tid till nästa kemoterapibehandling (TNCT) samt responsfrekvens (ORR, overall response rate) (Tabell 5). Resultaten från den primära analysen bekräftades med längre

uppföljning (median observationstid: 48 månader och 73 månader), de uppdaterade resultaten har lagts till i tabell 5 för att visa jämförelsen mellan uppföljningsperioderna på 25, 48 och 73 månader.

Tabell 5 Underhållsbehandlingsfas: översikt av effektresultat för MabThera respektive observation efter 73 månaders median observationstid (jämfört med resultaten av den primära analysen baserad på 25 månaders median observationstid och den uppdaterade analysen baserad på 48 månaders median observationstid)

	Observation N=513	MabThera N=505	Log-rank P värde	Riskreduktion
Primär effektvariabel				
PFS (median)	48,5 månader [48,4 månader] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
Sekundär effektvariabel				
EFS (median)	48,4 månader [47,6 månader] (37,8 månader)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (median)	NR [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (median)	71,0 månader [60,2 månader] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (median)	85,1 månader [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 [#] <0,0001 [#] (<0,0001 [#])	OR=2,43 [OR = 2,43] (OR = 2,33)
Komplett svarsfrekvens (CR/CRu)*	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [<0,0001 [#]] (<0,0001 [#])	OR=2,34 [OR = 2,34] (OR = 2,21)

*Vid slutet av underhållsbehandling/observation; # p-värden från Chi-2 test.

Medelvärden avser 73 månaders median observationstid, kursiva värden inom hakar avser 48 månaders median observationstid och värden inom parentes avser 25 månaders median observationstid (primär analys).

PFS: progressionsfri överlevnad; EFS: händelsefri överlevnad; OS: överlevnad; TNLT: tid till nästa anti-lymfombehandling; TNCT: tid till nästa kemoterapibehandling; ORR: responsfrekvens; NR; ej nåbar vid tidpunkt för klinisk cut-off; OR: odds ratio.

Underhållsbehandling med MabThera gav genomgående nytta i alla predefinierade testade subgrupper: kön (man, kvinna), ålder (<60 år, >= 60 år), FLIPI score (<=1, 2 eller >=3), induktionsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) och oberoende av kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR, CRu eller PR). Explorativa analyser av nyttan med underhållsbehandling visade mindre uttalad effekt hos äldre patienter (>70 år), dock var antalet mycket litet.

Relapserade/refraktära follikulära lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie randomiserades 465 patienter med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom i ett första steg till induktionsbehandling med antingen CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Totalt 334 patienter som uppnådde total eller partiell remission efter induktionsbehandlingen randomiserades i ett andra steg till MabThera underhållsbehandling (n=167) eller observation (n=167). MabThera underhållsbehandling bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsyta givet var tredje månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Den finala effektanalysen inkluderade alla patienter som randomiserades till båda delarna av studien. Efter en medianobservationstid på 31 månader för patienter som randomiserades till induktionsfasen, ökade R-CHOP signifikant behandlingsutfallet för patienterna med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom jämfört med CHOP (se Tabell 6).

Tabell 6 Induktionsfas: Översikt av effektresultaten för CHOP jämfört med R-CHOP (31 månaders medianobservationstid)

	CHOP	R-CHOP	p-värde	Riskreduktion ¹⁾
Primäreffekt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Estimatn beräknades som riskkvot.

²⁾ Sista tumörsvar enligt bedömning av prövaren. Det "primära" statistiska testet för "svar" var trendanalys av CR kontra PR kontra non-response (inget svar) ($p < 0,0001$)

Förkortningar: NA (not available) = inte tillgängligt; ORR (overall response rate) = responsfrekvens; CR (complete response)= komplett respons; PR (partial response) = partiell respons.

För patienter som randomiserades till studiens underhållsfas var mediantiden för observation 28 månader från randomisering till underhållsbehandling. Underhållsbehandling med MabThera ledde till kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar i primära effektvariabler, PFS, (tid från randomisering till underhållsbehandling till relaps, sjukdomsprogression eller död) vid jämförelse med enbart observation ($p < 0,0001$ log-rank test). Medianvärdet för PFS var 42,2 månader i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 14,3 månader i observationsgruppen. Användning av cox regressionsanalys visade att risken för sjukdomsprogress eller död reducerades med 61 % med MabThera underhållsbehandling jämfört med observation (95 % KI; 45 % -72 %). Kaplan-Meier-estimerad progressionsfri frekvens efter 12 månader var 78 % i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 57 % i observationsgruppen. En analys av överlevnad bekräftade den signifikanta nyttan med MabThera underhållsbehandling framför observation ($p=0,0039$ log-rank test). MabThera underhållsbehandling reducerade risken för död med 56 % (95 % KI; 22 % -75 %).

Tabell 7 Underhållsbehandlingsfas: Översikt av effektresultaten för MabThera jämfört med observation (28 månaders medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	Observation (n = 167)	MabThera (n=167)	Log-rank p-värde	
<i>Progressionsfri överlevnad (PFS)</i>	14,3	42,2	<0,0001	61 %
<i>Överlevnad</i>	NR	NR	0,0039	56 %
<i>Tid till ny lymfombehandling</i>	20,1	38,8	<0,0001	50 %
<i>Sjukdomsfri överlevnad^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67 %
<i>Subgruppsanalys</i>				
PFS				
<i>CHOP</i>	11,6	37,5	<0,0001	71 %
<i>R-CHOP</i>	22,1	51,9	0,0071	46 %
<i>CR</i>	14,3	52,8	0,0008	64 %
<i>PR</i>	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
<i>CHOP</i>	NR	NR	0,0348	55 %
<i>R-CHOP</i>	NR	NR	0,0482	56 %

NR (not reached) = inte uppnått; ^a: endast tillämpligt för patienter som får ett komplett respons.

Nyttan med MabThera underhållsbehandling bekräftades i alla subgrupper som analyserades, oavsett induktionsbehandling (CHOP eller R-CHOP) eller kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR eller PR) (tabell 7). MabThera underhållsbehandling förlängde signifikant medianvärdet för PFS hos patienter som svarade på CHOP induktionsbehandling (median PFS 37,5 månader jämfört med 11,6 månader, $p < 0,0001$) liksom hos dem som svarade på R-CHOP induktionsbehandling (median PFS 51,9 månader jämfört med 22,1 månader, $p < 0,0071$). Trots att subgrupperna var små, gav MabThera underhållsbehandling en signifikant fördel beträffande överlevnad för både patienter som svarade på CHOP och patienter som svarade på R-CHOP, även om en längre uppföljningsperiod krävs för att bekräfta denna observation.

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

I en randomiserad och öppen studie erhöll totalt 399 tidigare obehandlade äldre patienter (60-80 år) med diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom CHOP enligt standardbehandling (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² upp till ett maximum av 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 behandlingscykler, eller MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera administrerades under den första dagen av behandlingscykeln.

Den finala effektanalysen inkluderade samtliga randomiserade patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) och hade en mediantid för uppföljning på ca 31 månader. De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende sjukdomskaraktäristika och sjukdomsstatus vid studiestart. Den finala analysen bekräftade att R-CHOP-behandling medförde en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av händelsefri överlevnad (primär effektparameter; händelserna bestod av död, återfall eller progression av lymfom, eller insättning av ny antilymfombehandling) ($p = 0,0001$). Mediantiden för händelsefri överlevnad beräknad enligt Kaplan Meier var 35 månader för R-CHOP jämfört med 13 månader för CHOP, motsvarande en riskreduktion på 41 %. Vid 24 månader skattades överlevnaden till 68,2 % för R-CHOP jämfört med 57,4 % för CHOP. En uppföljande analys av överlevnad, gjord

vid en mediantid för uppföljning på 60 månader, bekräftade fördelen med R-CHOP jämfört med CHOP ($p=0,0071$), motsvarande en riskreduktion på 32 %.

Analysen av samtliga sekundära parametrar (responsfrekvenser, progressionsfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad, responsduration) bekräftade behandlingseffekten av R-CHOP jämfört med CHOP. Andelen komplett respons efter behandlingscykel 8 var 76,2 % i R-CHOP-gruppen och 62,4 % i CHOP-gruppen ($p=0,0028$). Risken för sjukdomsprogress reducerades med 46 % och risken för återfall med 51 %. För samtliga patientundergrupper (kön, ålder, åldersjusterad IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, β_2 -mikroglobulin, LDH, albumin, B-symtom, stor tumörbörda ("bulky"), extranodala lokalisationer, benmärgsengagemang) var riskförhållandet för händelsefri överlevnad och överlevnad (vid en jämförelse av R-CHOP med CHOP) mindre än 0,83 respektive 0,95. Enligt åldersjusterad IPI förbättrade R-CHOP utfallet både för högrisk- och lågriskpatienter.

Kliniska laboratoriefynd

Av 67 patienter utvärderade avseende human anti-mus antikropp (HAMA), kunde ingen respons noteras. Av 356 patienter utvärderade avseende human anti-chimär antikropp (HACA) var 1,1 % (fyra patienter) positiva.

Kronisk lymfatisk leukemi

I två öppna randomiserade studier, randomiserades totalt 817 tidigare obehandlade patienter och 552 patienter med återfall/refraktär KLL till att antingen få FC-kemoterapi (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dag 1-3) var 4:e vecka i 6 cykler eller MabThera i kombination med FC (R-FC). MabThera administreras med en dos på 375 mg/m² under den första cykeln en dag före kemoterapin och med en dos på 500 mg/m² dag 1 i varje efterföljande behandlingscykel. Patienter exkluderades från studien med återfall/refraktär KLL om de tidigare behandlats med monoklonala antikroppar, eller om de var refraktära (definierat som oförmåga att uppnå partiell remission under minst 6 månader) mot fludarabin eller någon nukleosidanalog. Totalt analyserades 810 patienter (403 R-FC, 407 FC) för effekt i studien för första linjens behandling (tabell 8a och tabell 8b) och 552 patienter (276 R-FC, 276 FC) i studien med återfall/refraktär KLL (tabell 9).

I studien för första linjens behandling, efter en medianobservationstid på 48,1 månader var mediantiden för progressionsfri överlevnad 55 månader i R-FC-gruppen och 33 månader i FC-gruppen ($p<0,0001$, log-rank test). Analysen av överlevnad visade en signifikant nytta med R-FC-behandling jämfört med enbart FC kemoterapi ($p=0,0319$, log-rank test) (tabell 8a). Nyttan i form av progressionsfri överlevnad observerades genomgående i de flesta patientsubgrupperna analyserade i enlighet med sjukdomsriskerna innan behandling (dvs Binet stadium A-C) (tabell 8b).

Tabell 8a Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Översikt av effektresultat för MabThera plus FC jämfört med enbart FC - 48,1
månaders medianobservationstid

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	FC (n = 409)	R-FC (n=408)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Överlevnad	NR	NR	0,0319	27 %
Händelsefri överlevnad	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Responsfrekvens (CR, nPR eller PR)	72,6 %	85,81 %	<0,0001	n.a.
CR frekvens	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Responsduration*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid till ny behandling	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Responsfrekvens och CR frekvens analyserades genom att använda Chi-square test. NR (not reached): inte uppnått; n.a. (not applicable): inte applicerbart

*: bara applicerbar på patienter som uppnått CR, nPR, PR

** : bara applicerbart på patienter som uppnått CR

Tabell 8b Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio för progressionsfri överlevnad enligt Binet stadium (ITT) – 48,1
månaders medianobservationstid

Progressionsfri överlevnad (PFS)	Antal patienter		Hazard Ratio (95 % KI)	p-värde (Wald test, inte justerat)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

KI: Konfidensintervall

I studien med återfall/refraktär KLL, var mediantid för progressionsfri överlevnad (primär effektvariabel) 30,6 månader i R-FC-gruppen och 20,6 månader i FC-gruppen (p=0,0002, log-rank test). Nyttan i form av progressionsfri överlevnad observerades i nästan alla patientundergrupper som analyserades enligt sjukdomsrisk vid studiestart. En liten men inte signifikant förbättring i överlevnad rapporterades i R-FC armen jämfört med FC-armen.

Tabell 9 Behandling av återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi – översikt över effektresultat för MabThera plus FC jämfört med FC i monoterapi (25,3 månader i medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	FC (n = 276)	R-FC (n=276)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Överlevnad	51,9	NR	0,2874	17 %
Händelsefri överlevnad	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responsfrekvens (CR, nPR eller PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR frekvens	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Responsduration*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid till ny KLL-behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Responsfrekvens och CR frekvens analyserades genom att använda Chi-square test.

*: bara applicerbar på patienter som uppnått CR, nPR, PR; NR (not reached): inte uppnått n.a. (not applicable): inte applicerbart

** : bara applicerbart på patienter som uppnått CR;

Resultat från andra stödjande studier där MabThera används i kombination med andra kemoterapiregimer (inklusive CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin och cladribin) för behandling av tidigare obehandlad KLL och/eller vid återfall/refraktär KLL har också visat hög total responsfrekvens med nytta i form av PFS-frekvens, om än med måttligt högre toxicitet (särskilt myelotoxicitet). Dessa studier stödjer användningen av MabThera med kemoterapi. Data från cirka 180 patienter som tidigare behandlats med MabThera har visat klinisk nytta (inklusive CR) och styrker återbehandling med MabThera.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för MabThera för alla undergrupper av den pediatrika populationen för follikulärt lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Klinisk erfarenhet vid reumatoid artrit

Effekt och säkerhet av MabThera vid symtomlindring av reumatoid artrit hos patienter som har haft ett otillräckligt svar av TNF-hämmare visades i en pivotal randomiserad, kontrollerad, dubbelblind multicenterstudie (Studie 1).

Studie 1 utvärderade 517 patienter som hade fått otillräckligt svar eller var intoleranta mot en eller flera behandlingar med TNF-hämmare. Deltagande patienter hade aktiv reumatoid artrit enligt kriterierna från American College of Rheumatology (ACR). MabThera administrerades som två intravenösa infusioner med 15 dagars mellanrum. Patienterna fick 2 x 1000 mg MabThera som intravenös infusion eller placebo i kombination med metotrexat. Samtliga patienter fick samtidig behandling med 60 mg peroralt prednisolon dag 2-7 och 30 mg dag 8-14 efter första infusionen. Den primära effektparametern var andelen patienter som fick ett ACR20 svar efter 24 veckor. Patienterna följdes längre än 24 veckor för långtidsuppföljning av effektvariabler, inklusive radiologisk utvärdering efter 56 veckor och efter 104 veckor. Under denna tidsperiod fick 81 % av patienterna

som ursprungligen ingick i placebo-gruppen, behandling med MabThera mellan vecka 24 och 56 i en öppen uppföljningsstudie.

Studier av MabThera hos patienter med tidig reumatoid artrit (patienter tidigare obehandlade med metotrexat) och patienter med otillräckligt svar mot metotrexat och som ännu inte behandlats med TNF-alfa hämmare har uppnått det primära effektmåttet. MabThera är inte indikerat för dessa patienter då säkerhetsdata från långtidsbehandling med MabThera är otillräckliga, i synnerhet gällande risken för utveckling av maligniteter och PML.

Utfall i sjukdomsaktivitet

MabThera i kombination med metotrexat ökade signifikant andelen patienter som uppnådde minst en 20 % -ig förbättring av ACR-svar jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (Tabell 10). I samtliga studier var fördelarna med behandling liknande hos patienter oavsett ålder, kön, kroppsytta, etnicitet, antal tidigare behandlingar och sjukdomsstatus.

Kliniskt och statistiskt signifikant förbättring noterades också för alla individuella komponenter av ACR-svar (antal ömma och antal svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning, patientens hälsobedömning enligt frågeformuläret HAQ, smärtbedömning och C-Reaktivt Protein (mg/dl)).

Tabell 10 Kliniska resultat vid primärt effektmått studie 1 (ITT population)

	Resultat†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2x1000 mg)
Studie 1		n= 201	n= 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR svar (Bra/Måttligt)	44 (22%)	193 (65%)***
	Genomsnittlig ändring i DAS28	-0,34	-1,83***

†Resultat vid vecka 24

Signifikant skillnad jämfört mot placebo + MTX vid tidpunkten för primär endpoint ***p≤0.0001

I samtliga studier hade patienter som behandlades med MabThera i kombination med metotrexat en signifikant större reduktion i sjukdomsaktivitet (DAS28) än patienter som behandlades med enbart metotrexat (Tabell 9). I likhet erhöles ett måttligt till bra svar enligt European League Against Rheumatism (EULAR) av signifikant fler MabThera + metotrexat-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlades enbart med metotrexat (Tabell 10).

Radiologiskt svar

Strukturell leddestruktion utvärderades radiologiskt, och redovisades som förändring i modifierat total "Sharp Score"(mTSS) och dess komponenter erosions-"score" samt minskning av ledspalt (joint space narrowing score).

I studie 1, som genomfördes hos patienter med otillräckligt svar eller intolerans mot en eller flera TNF-hämmare, uppvisades signifikant mindre radiologisk progression hos patienter som behandlades med MabThera i kombination med metotrexat än hos patienter som ursprungligen enbart fick metotrexat i 56 veckor. Av de patienter som ursprungligen enbart behandlades med metotrexat erhöles 81 % MabThera antingen som "rescue"-medicinering mellan vecka 16-24 eller före vecka 56 i uppföljningsstudien. Trots detta hade en högre andel patienter som fick den ursprungliga behandlingen MabThera/metotrexat ingen progression av erosionen under 56 veckor (Tabell 11).

Tabell 11 Radiologiskt utfall vid 1 år (mITT population)

	Placebo+ metotrexat	MabThera +metotrexat 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Genomsnittlig ändring från baseline:		
Modifierad "Total Sharp score"	2,30	1,01*
Erosions-"score"	1,32	0,60*
Minskning av ledspalt(Joint Space Narrowing score)	0,98	0,41**
Andel patienter utan radiologisk förändring	46%	53%, NS
Andel patienter utan förändring av erosion	52%	60%*, NS

150 patienter ursprungligen randomiserade till placebo + MTX i Studie 1 fick minst en behandling av RTX + MTX inom ett år.

* p < 0,05. ** p < 0,001. Förkortning: NS = ej signifikant (non significant).

Hämning av leddestruktion observerades också under lång tid. Radiologisk analys vid 2 år i Studie 1 visade signifikant reducerad progression av strukturell leddestruktion hos patienter behandlade med MabThera i kombination med metotrexat jämfört med enbart metotrexat samt en signifikant högre andel patienter utan progression av leddestruktion efter 2 år.

Utfall av fysisk funktion och livskvalitet

Signifikanta förbättringar i fysisk funktion mätt med HAQ-DI och trötthet (FACIT-Fatigue) observerades hos patienter behandlade med MabThera jämfört med patienter behandlade med enbart metotrexat. Andelen MabThera-behandlade patienter som visade tydliga förbättringar (MCID) i HAQ-DI (definierat som en individuell minskning på >0,22) var också större jämfört med patienter som endast behandlades med metotrexat (Tabell 12).

Signifikant förbättring i hälsorelaterad livskvalitet visades genom signifikant förbättring i både "Physical Health Score" (PHS) och "Mental health score" (MHS) av SF-36. Dessutom uppnådde en signifikant högre andel patienter MDIC för dessa värden (Tabell 12).

Tabell 12 Fysisk funktion och livskvalitet vid vecka 24 i Studie 1

Utfall†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Genomsnittlig ändring i HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Genomsnittlig ändring i FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Genomsnittlig ändring i SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Genomsnittlig ändring i SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

†Utfall vid vecka 24

Signifikant skiljt från placebo vid tiden för primär endpoint: *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*Effekt hos autoantikropps-seropositiva patienter (RF och/eller anti-CCP antikroppar)*

Patienter seropositiva för reumatoid faktor (RF) och/eller anti-Cyklisk Citrullinerad Peptid (anti-CCP antikroppar) som behandlades med MabThera i kombination med metotrexat visade ökat svar jämfört med patienter negativa för båda.

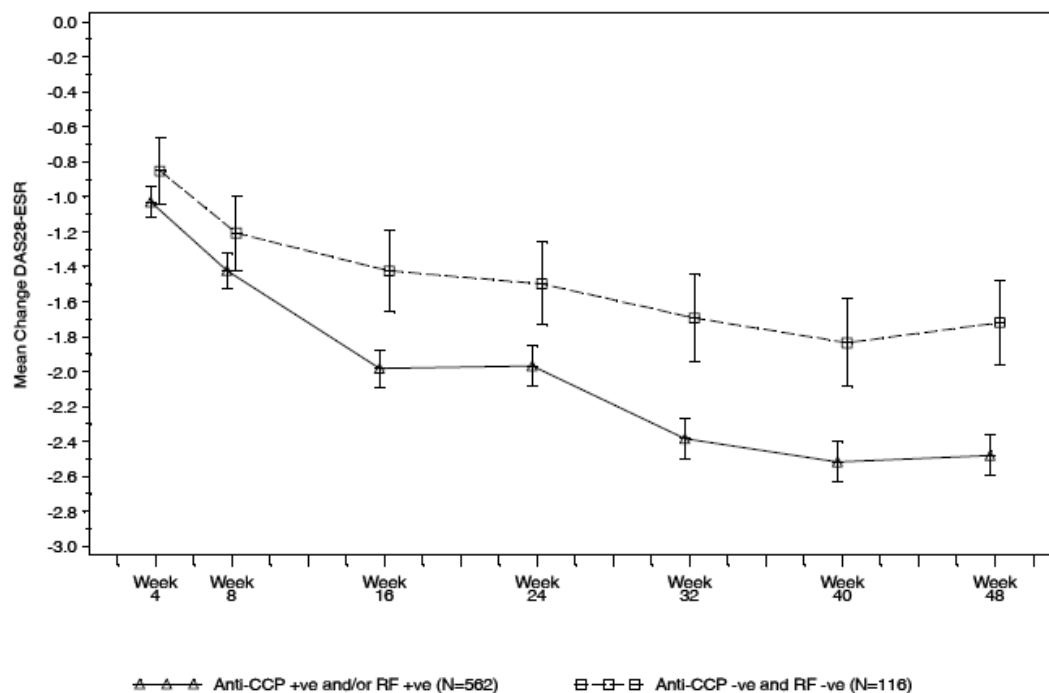
Effekten hos MabThera-behandlade patienter analyserades utifrån autoantikroppstatus före behandlingsstart. Vid vecka 24 hade patienter som var seropositiva för RF och/eller anti-CCP antikroppar vid behandlingens påbörjande signifikant ökad möjlighet att uppnå ACR20 och 50 jämfört med seronegativa patienter (p=0,0312 och p=0,0096) (Tabell 13). Samma resultat uppnåddes vid vecka 48, då autoantikropps-seropositivitet signifikant ökade sannolikheten att nå ACR70. Vid vecka 48 var det 2-3 gånger mer sannolikt att seropositiva patienter uppnådde ACR svar jämfört med seronegativa patienter. Seropositiva patienter hade också signifikant större minskning i DAS28-ESR jämfört med seronegativa patienter (Bild 1).

Tabell 13 Sammanfattning av effekt baserad på ursprunglig autoantikroppstatus

	Vecka 24		Vecka 48	
	Seropositiva (n=514)	Seronegativa (n=106)	Seropositiva (n=506)	Seronegativa (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 Respons (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Genomsnittlig ändring i DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Signifikansnivåerna definierades som *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001

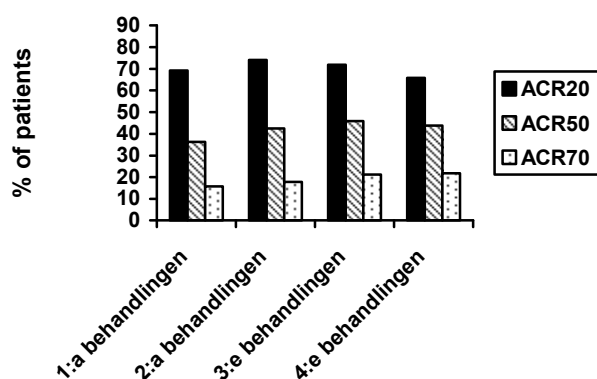
Bild 1: Förändring av DAS28-ESR baserat på ursprunglig autoantikroppstatus



Långtidseffekt vid upprepade behandlingsomgångar

Behandling med MabThera i kombination med metotrexat vid upprepade behandlingsomgångar resulterade i varaktiga förbättringar av kliniska tecken och symtom av RA, mätt som ACR, DAS28-ESR och EULAR svar, vilket visades i alla studerade patientgrupper (Bild 2). Varaktig förbättring i fysisk funktion mätt med HAQ-DI och andelen patienter som uppnådde MCID för HAQ-DI observerades.

Bild 2: ACR respons för 4 behandlingsomgångar (24 veckor efter varje behandlingsomgång, mätt för varje patient vid varje besök) hos patienter som har haft ett otillräckligt svar av TNF-hämmare (n=146)



Kliniska laboratoriefynd

Totalt testade 392/3095 (12,7 %) av patienterna med reumatoid artrit positivt för HACA i kliniska studier efter behandling med MabThera. Uppkomsten av HACA förknippades inte med klinisk försämring eller med en ökad risk för reaktioner mot efterföljande infusioner hos majoriteten av patienterna. Förekomst av HACA kan förknippas med förvärrade infusionsreaktioner eller allergiska reaktioner efter den andra infusionen av efterföljande behandlingsomgångar.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för MabThera för alla undergrupper av den pediatrika populationen med autoimmun artrit. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Klinisk erfarenhet av granulomatos med polyangit (Wegeners) och mikroskopisk polyangit

Totalt 197 patienter i åldern 15 år eller äldre med allvarlig aktiv granulomatos med polyangit (75%) och mikroskopisk polyangit (24%) rekryterades och behandlades i en randomiserad, dubbelblind, multicenter, non-inferiority-studie med aktiv komparator.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen oralt cyklofosfamid dagligen (2mg/kg/dag) under 3-6 månader eller MabThera (375 mg/m²) en gång i veckan under 4 veckor. Samtliga patienter i cyklofosfamid-armen fick underhållsbehandling med azatioprin under uppföljningen. Patienter i båda armarna fick 1000 mg intravenöst metylprednisolon (eller annan likvärdig dos glukokortikoid) per dag under 1 till 3 dagar, följt av prednison peroralt (1 mg/kg/dag, högst 80 mg/dag). Nedtrappning av prednison skulle vara avslutad efter 6 månader från studiebehandlingsens början.

Det primära effektmåttet var att uppnå fullständig remission vid 6 månader definierat som 0 på Birmingham Vasculitis Activity Score för Wegeners granulomatos (BVAS/WG), och utan behandling med glukokortikoider. Den pre-specifierade non-inferiority gränsen för skillnad i behandling var 20%. Studien visade non-inferiority för MabThera jämfört med cyklofosfamid för fullständig remission vid 6 månader (tabell 14).

Effekt observerades både för patienter med nyligen diagnostiserad sjukdom och för patienter med recidiverande sjukdom (tabell 15).

Tabell 14 Andel av patienter som uppnådde fullständig remission vid 6 månader (Intent-to-Treat population *)

	MabThera (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Behandlingsskillnad (MabThera- Cyklofosfamid)
Andel (procent)	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b KI (-3,2%, 24,3%) ^a

KI = konfidensintervall.
* Worst case imputering
^a Non-inferiority påvisades eftersom den undre gränsen (-3,2%) var högre än den förutbestämda non-inferiority marginalen (-20%).
^b Den 95,1% konfidensnivån speglar en ytterligare 0,001 alfa för att ta hänsyn till en interimanalys av effekt.

Tabell 15 Fullständig remission vid 6 månader per sjukdomsstatus

	MabThera	Cyklofosamid	Skillnad (KI 95%)
Alla patienter	n=99	n=98	
Nydiagnosticerade	n=48	n=48	
Recidiverade	n=51	n=50	
Fullständig remission			
Alla patienter	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Nydiagnosticerade	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6, 15,3)
Recidiverade	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Worst case imputering används för patienter med saknade data

Fullständig remission vid 12 och 18 månader

I MabThera-gruppen uppnådde 48% av patienterna fullständig remission vid 12 månader, och 39% av patienterna uppnådde fullständig remission vid 18 månader. Hos patienter som behandlades med cyklofosamid (följt av azatioprin för att bibehålla fullständig remission), uppnådde 39% av patienterna fullständig remission vid 12 månader och 33% av patienterna uppnådde fullständig remission vid 18 månader. Från månad 12 till månad 18 observerades 8 recidiv i MabThera-gruppen jämfört med fyra i cyklofosamid-gruppen.

Återbehandling med MabThera

Baserat på prövarnas bedömning fick 15 patienter en andra behandlingsomgång med MabThera för behandling av recidiv som inträffade mellan 6 och 18 månader efter den första behandlingsomgången med MabThera. Begränsade data från föreliggande studie utesluter slutsatser om effekten av upprepade behandlingar med MabThera hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit.

Fortsatt immunosuppressiv behandling kan vara särskilt lämplig för patienter med risk för recidiv (dvs med en tidigare historia av skov och granulomatos med polyangit, eller patienter med återkomst av B-lymfocyter utöver PR3-ANCA vid uppföljning). När remission med MabThera har uppnåtts, kan fortsatt immunosuppressiv behandling övervägas för att förhindra recidiv. Effekt och säkerhet av MabThera vid underhållsbehandling har inte fastställts.

Laboratoriesvar

Totalt testades 23/99 (23%) patienter som fick MabThera i studien, positivt för humana anti-chimära antikroppar (HACA) vid 18 månader. Ingen av de 99 patienter som fick MabThera var HACA-positiva vid screening. Den kliniska relevansen av HACA-bildning i MabThera-behandlade patienter är oklar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Non-Hodgkins lymfom

Baserat på data från en populationsfarmakokinetisk analys av 298 patienter med NHL som fick enstaka eller upprepade infusioner av MabThera som enda läkemedel eller i kombination med CHOP-behandling (använda MabThera-doser varierade från 100-500 mg/m²) var de typiska populationsestimaten av ospecifikt clearance (CL₁), specifikt clearance (CL₂) troligen påverkade av B-cells eller tumörbörda, och central kompartments distributionsvolym (V₁) 0,14 l/dag, 0,59 l/dag, respektive 2,7 l. Uppskattad median terminal eliminationshalveringstid för MabThera var 22 dagar (intervall, 6,1 till 52 dagar). Baseline-värdet för antal CD19-positiva celler och storleken på mätbara tumörlesionser bidrog delvis till variabiliteten i CL₂ för MabThera i data från 161 patienter som fick 375 mg/m² som en intravenös infusion en gång per vecka i sammanlagt 4 veckor. Patienter med högre antal CD19-positiva celler eller tumörlesionser hade ett högre CL₂. Däremot kvarstod en stor andel av den interindividuella variabiliteten för CL₂ efter korrigering för antal CD19-positiva celler och storlek av tumörlesionser. V₁ varierade med kroppsytan (=body surface area, BSA) och CHOP-behandling. Variabiliteten i V₁ (27,1 % och 19,0 %) påverkades till relativt liten grad av intervallet i BSA (1,53 till 2,32 m²) respektive samtidig CHOP-behandling. Ålder, kön, ras och ”WHO performance status” hade ingen effekt på farmakokinetiken för MabThera. Denna analys tyder på att dosjustering av MabThera med någon av de testade covariaterna inte förväntas medföra en meningsfull reduktion av dess farmakokinetiska variabilitet.

MabThera administrerades som en intravenös infusion med en dos av 375 mg/m² en gång per vecka i 4 veckor till 203 patienter med NHL som inte tidigare behandlats med MabThera, gav ett medelvärde för C_{max} efter den fjärde infusionen på 486 µg/ml (intervall 77,5 till 996,6 µg/ml). Rituximab detekterades i serum hos patienter 3 – 6 månader efter det att senaste behandlingen avslutats.

Vid administrering av MabThera med dosen 375 mg/m² som en intravenös infusion en gång per vecka i 8 veckor till 37 patienter med NHL ökade medelvärdet för C_{max} efter varje infusion och sträckte sig från ett medelvärde på 243 µg/ml (intervall 16 – 582 µg/ml) efter den första infusionen till 550 µg/ml (intervall 171 – 1 177 µg/ml) efter den åttonde infusionen.

Den farmakokinetiska profilen för MabThera då det administrerades som 6 infusioner om 375 mg/m² i kombination med 6 cykler CHOP kemoterapi var jämförbar med den som sågs då enbart MabThera gavs.

Kronisk lymfatisk leukemi

MabThera administrerades som en intravenös infusion med en första cykeldos på 375 mg/m² ökad till 500 mg/m² i varje efterföljande cykel i 5 doser i kombination med fludarabin och cyklofosamid hos KLL-patienter. Medelvärdet av C_{max} (n=15) var 408 µg/ml (intervall, 97-764 µg/ml) efter den femte 500 mg/m² infusionen och medelvärdet för den terminala halveringstiden var 32 dagar (intervall, 14-62 dagar).

Reumatoid artrit

Efter två intravenösa infusioner av MabThera med doseringen 1000 mg med två veckors mellanrum, var medelvärdet för den terminala halveringstiden 20,8 dagar (intervall 8,58-35,9 dagar), medelvärdet för systemiskt clearance var 0,23 l/dag (intervall 0,091 till 0,67 l/dag), och medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state var 4,6 l (intervall 1,7 till 7,51 l). Populationsfarmakokinetisk analys av samma data gav liknande medelvärden för systemiskt clearance och halveringstid; 0,26 l/dag respektive 20,4 dagar. Populationsfarmakokinetisk analys visade att kroppsytan och kön var de mest signifikanta kovariaterna som förklarar inter-individuell variabilitet i de farmakokinetiska parametrarna. Efter anpassning för kroppsytan hade män en större distributionsvolym och ett snabbare clearance än kvinnor. Denna könsrelaterade farmakokinetiska skillnad anses inte vara kliniskt relevant och ingen dosjustering krävs. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Rituximabs farmakokinetik utvärderades efter två intravenösa doser av 500 mg och 1000 mg vid dag 1 och 15 i fyra studier. I samtliga studier var rituximabs farmakokinetik dosproportionerlig inom det begränsade dosintervall som studerades. Medelvärdet för C_{max} för rituximab i serum efter första infusionen varierade mellan 157 och 171 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 500 mg respektive mellan 298 och 341 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 1000 mg. Efter den andra infusionen varierade medelvärdet för C_{max} mellan 183 och 198 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 500 mg respektive mellan 355 och 404 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 1000 mg. Medelvärdet för den terminala eliminationshalveringstiden varierade mellan 15 och 16 dagar för dosgruppen 2 x 500 mg respektive mellan 17 och 21 dagar för dosgruppen 2 x 1000 mg. Medelvärdet för C_{max} var 16 till 19% högre efter andra infusionen jämfört med första infusionen för båda doserna.

Rituximabs farmakokinetik utvärderades efter två intravenösa doser av 500 mg och 1000 mg vid andra behandlingsomgången. Medelvärdet för C_{max} för rituximab i serum efter första infusionen varierade mellan 170 och 175 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 500 mg respektive mellan 317 och 370 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 1000 mg. Efter den andra infusionen var medelvärdet för C_{max} 207 $\mu\text{g/mL}$ för dosen 2 x 500 mg respektive varierade mellan 377 och 386 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 2 x 1000 mg. Medelvärdet för den terminala eliminationshalveringstiden efter den andra infusionen efter andra behandlingsomgången var 19 dagar för dosen 2 x 500 mg respektive 21 till 22 dagar för dosen 2 x 1000 mg. Farmakokinetiska parametrar för rituximab var jämförbara över de två behandlingsomgångarna.

De farmakokinetiska (PK) parametrarna hos populationen med otillräckligt svar på TNF-hämmare som fick samma doseringsregim (2 x 1000 mg, IV med 2 veckors mellanrum) var jämförbara med ett medelvärde för maximal serumkoncentration på 369 $\mu\text{g/ml}$ och ett medelvärde för terminal halveringstid på 19,2 dagar.

Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av data från 97 patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit som fick 375 mg/m^2 MabThera en gång per vecka i fyra veckor, var det beräknade medianvärdet för den terminala eliminationshalveringstiden 23 dagar (intervall 9 till 49 dagar). Genomsnittlig clearance och distributionsvolym för rituximab var 0,313 l/dag (intervall 0,116 till 0,726 l/dag) respektive 4,50 l (intervall 2,25 till 7,39 l). De farmakokinetiska parametrarna för rituximab hos dessa patienter verkar snarlika de som observerats hos patienter med reumatoid artrit.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rituximab har visat sig ha hög specificitet för CD20 antigenet på B-celler. Toxicitetsstudier hos Cynomolgusapor har inte visat några andra effekter förutom den förväntade farmakologiska elimineringen av B-celler i perifert blod och lymfatisk vävnad.

Utvecklingstoxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor i doser upp till 100 mg/kg (behandling på gestationsdag 20-50) och visade inga tecken på toxicitet hos fostret förorsakat av rituximab. Däremot har farmakologiskt dosberoende låga nivåer av B-celler i de lymfoida organen observerats hos fostret, som kvarstod postnalt och följdes av en minskning av IgG-nivåer i de nyfödda djuren som berördes. Antalet B-celler återgick till det normala hos dessa djur inom 6 månader efter födseln och äventyrade inte reaktionen vid vaccinering.

Standardtester för att undersöka mutageniciteten har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. Inga långtidsstudier på djur har utförts för att fastställa karcinogeniciteten hos rituximab. Specifika studier för att fastställa effekten av rituximab på fertilitet har inte utförts. I allmänna toxicitetsstudier hos cynomolgusapor observerades inga skadliga effekter på fortplantningsorganen hos hanar eller honor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumklorid
Natriumhydroxid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen inkompatibilitet har observerats med MabThera och polyvinylklorid- eller polyetylenpåsar eller infusionsset.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
30 månader

Utspädd lösning

Utspädd MabThera är fysikaliskt och kemiskt stabil i 24 timmar vid 2 °C – 8 °C och därefter i 12 timmar i rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall den utspädda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är tillämpad förvaringstid och förvaring innan administrering användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, såvida spädningen inte har skett i en kontrollerad och aseptisk miljö.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av klart typ I-glas med butylgummipropp som innehåller 100 mg rituximab i 10 ml. Förpackningar med 2 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MabThera tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, pyrogenfria, injektionsflaskor för engångsbruk.

Drag upp erforderlig mängd MabThera aseptiskt och späd till önskad koncentration, mellan 1-4 mg/ml rituximab, genom tillsats till en infusionspåse innehållande steril pyrogenfri 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 5 % D-glukoslösning. För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen. Försiktighet ska iakttas så att steriliteten hos den utspädda lösningen bibehålls. Eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska ämnen måste beredningen utföras aseptiskt. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2 juni 1998
Datum för förnyat godkännande: 2 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabThera 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 10 mg rituximab.

En injektionsflaska innehåller 500 mg rituximab.

Rituximab är en genetiskt framställd chimär mus/human monoklonal antikropp som består av ett glykosylerat immunglobulin med humana IgG1 konstanta regioner och murina variabla regioner av de lätta och tunga kedjorna. Antikroppen produceras av mammalie- (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renas med affinitetskromatografi och jonbytare, samt specifik viral inaktivering och reningssteg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabThera är indicerat för vuxna vid följande indikationer:

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi.

Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling.

MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi.

MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom i kombination med CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon).

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

MabThera i kombination med kemoterapi är indicerat vid tidigare behandlad KLL och vid återfall eller refraktär sjukdom. Endast begränsade data finns tillgängliga avseende effekt och säkerhet för patienter som tidigare behandlats med monoklonala antikroppar inklusive MabThera, eller för patienter refraktära till tidigare behandling med MabThera plus kemoterapi.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

Reumatoid artrit

MabThera i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av vuxna patienter med svår aktiv reumatoid artrit som har haft ett otillräckligt svar eller är intoleranta mot andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) inklusive behandling med en eller flera tumörnekrosfaktor (TNF) hämmare.

MabThera har visats bromsa utvecklingen av leddestruktion mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen när det ges i kombination med metotrexat.

Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

MabThera i kombination med glukokortikoider är indicerat för induktion av remission hos vuxna patienter med svår aktiv granulomatos med polyangit (Wegeners) (GPA) och mikroskopisk polyangit (MPA).

4.2 Dosering och administreringsätt

MabThera ska administreras under noggrann övervakning av en erfaren sjukvårdspersonal och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning (se avsnitt 4.4).

Premedicinering bestående av ett antipyretikum och ett antihistaminläkemedel, t ex. paracetamol och difenhydramin, bör alltid administreras före varje administrering med MabThera.

För patienter med non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi bör premedicinering med glukokortikoider övervägas om MabThera inte ges i kombination med glukokortikoidinnehållande kemoterapi.

Patienter med reumatoid artrit bör ha premedicerats med 100 mg intravenöst metylprednisolon 30 minuter före MabThera-infusionen för att minska förekomsten och svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner.

För patienter med granulomatos med polyangit (Wegeners) eller mikroskopisk polyangit rekommenderas metylprednisolon intravenöst under 1-3 dagar i dosen 1000 mg per dag innan den första infusionen av MabThera (den sista dosen av metylprednisolon kan ges på samma dag som den första infusionen av MabThera). Detta bör efterföljas av peroralt prednison i dosen 1 mg/kg/dag (högst 80 mg/dag med en så snabb nedtrappning som möjligt baserad på det kliniska behovet) under och efter behandling med MabThera.

Dosering

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan formulering) ges till patienten så som förskrivet.

Non-Hodgkins lymfom

Follikulära non-Hodgkins lymfom

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av MabThera givet i kombination med kemoterapi för induktionsbehandling av tidigare obehandlade patienter eller patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom är: 375 mg/m² kroppsyta per behandlingscykel upp till 8 behandlingscykler. MabThera bör ges dag 1 i varje behandlingscykel efter intravenös administrering av glukokortikoidkomponenten i kemoterapin om möjligt.

Underhållsbehandling

- Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera givet som underhållsbehandling till patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 375 mg/m² kroppsytta givet en gång varannan månad (med start 2 månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år.

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera givet som underhållsbehandling till patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 375 mg/m² kroppsytta givet en gång var tredje månad (med start 3 månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år.

Monoterapi

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera givet som monoterapi för induktionsbehandling av vuxna patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapieresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi är: 375 mg/m² kroppsytta, givet som en intravenös infusion en gång per vecka i fyra veckor.

För förnyad behandling med MabThera givet som monoterapi till patienter som svarat på tidigare behandling med MabThera givet som monoterapi vid relapserade/refraktära follikulära lymfom är den rekommenderade dosen: 375 mg/m² kroppsytta, givet som en intravenös infusion en gång per vecka i fyra veckor (se avsnitt 5.1).

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

MabThera skall användas i kombination med CHOP. Den rekommenderade dosen är 375 mg/m² kroppsytta, givet dag 1 i varje behandlingscykel efter intravenös infusion av glukokortikoidkomponenten i CHOP, och under 8 behandlingscykler. Säkerhet och effekt av MabThera har ej visats i kombination med annan kemoterapi vid diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom.

Dosjusteringar under behandling

Ingen dosjustering av MabThera rekommenderas. När MabThera ges i kombination med kemoterapi, bör standardiserade dosjusteringar för de kemoterapeutiska läkemedlen tillämpas.

Kronisk lymfatisk leukemi

Profylax med adekvat hydrering och administrering av medel som minskar urinsyraproduktionen bör påbörjas 48 timmar innan behandlingen påbörjas för KLL-patienter för att minska risken för tumörlyssyndrom. För KLL-patienter vars lymfocyt nivåer är >25 x 10⁹/l rekommenderas att administrera prednison/prednisolon 100 mg intravenöst strax innan infusion med MabThera för att minska frekvensen och svårighetsgraden av akuta infusionsreaktioner och/eller cytokinfrisättningssyndrom.

Den rekommenderade dosen av MabThera i kombination med kemoterapi vid tidigare obehandlad KLL och vid återfall/refraktär sjukdom är 375 mg/m² kroppsytta administrerat dag 0 i den första behandlingscykeln följt av 500 mg/m² kroppsytta administrerat på dag 1 varje efterföljande cykel, totalt 6 cykler. Kemoterapi bör ges efter MabThera-infusionen.

Reumatoid artrit

Patienter som behandlas med MabThera måste få patientkortet vid varje infusion.

En behandlingsomgång med MabThera består av två intravenösa infusioner à 1000 mg. Den rekommenderade doseringen är 1000 mg som intravenös infusion följt av en andra infusion om 1000 mg två veckor senare.

Behovet av flera behandlingsomgångar bör utvärderas 24 veckor efter föregående behandlingsomgång. Behandling bör upprepas vid detta tillfälle om sjukdomsaktivitet kvarstår, i annat fall bör behandlingen sättas in igen då sjukdomsaktiviteten återkommer.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligen uppnås inom 16-24 veckor efter påbörjad behandling. För patienter som inte svarat på behandlingen inom denna period bör fortsatt behandling noggrant övervägas.

Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Patienter som behandlas med MabThera måste få patientkortet vid varje infusion.

Den rekommenderade dosen av MabThera för induktion av remission av granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit är 375 mg/m² kroppsyta, givet som en intravenös infusion en gång per vecka under 4 veckor (fyra infusioner totalt).

Profylax mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) rekommenderas för patienter med granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit under och efter behandling med MabThera, om lämpligt.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av MabThera hos barn under 18 år har ännu ej fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter (> 65 år).

Administreringssätt

Den beredda MabThera-lösningen ska ges som en intravenös infusion genom en där för avsedd infusionskanal. Administrera inte den beredda infusionslösningen som intravenös injektion eller som bolusinfusion.

Patienter skall noggrant övervakas med avseende på cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 4.4). Om patienten utvecklar symtom på svåra reaktioner, särskilt svår dyspné, bronkospasm eller hypoxi, skall infusionen omedelbart avbrytas. Patienter med non-Hodgkins lymfom skall då utvärderas med avseende på tecken på tumörlyssyndrom, inklusive lämpliga laborietester, och med avseende på lunginfiltrat med lungröntgen. För alla patienter gäller att infusionen inte ska återupptas förrän symtomen avklingat fullständigt och det skett en normalisering av laborietestvärden och lungröntgenfynd. När så är fallet kan infusionen återupptas igen med högst halva den föregående infusionshastigheten. Om samma svåra reaktioner uppträder en andra gång bör definitivt behandlingsavbrott noggrant övervägas från fall till fall.

Milda eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8) svarar ofta på en minskning av infusionshastigheten. Infusionshastigheten kan ökas vid förbättring av symtomen.

Första infusionen

Den rekommenderade inledande infusionshastigheten är 50 mg/timme. Efter de första 30 minuterna kan hastigheten gradvis ökas med 50 mg/timme var 30:e minut till maximalt 400 mg/timme.

Efterföljande infusioner

För alla indikationer

Efterföljande infusioner av MabThera kan ges med en inledande infusionshastighet av 100 mg/timme och ökas med 100 mg/timme var 30:e minut, till maximalt 400 mg/timme.

Endast för reumatoid artrit

Alternativa efterföljande infusioner med snabbare administreringsschema

Om patienter inte upplevde en allvarlig infusionsrelaterad reaktion under deras första eller efterföljande infusioner med en dos på 1000 mg MabThera som administrerades enligt ordinarie administreringsschema, kan en snabbare infusion ges vid den andra och efterföljande infusioner med samma koncentration som vid tidigare infusioner (4 mg/ml i 250 ml volym). Inled med en hastighet av 250 mg/timme under de första 30 minuterna och sedan 600 mg/timme under de efterföljande 90 minuterna. Om den snabbare infusionen tolereras kan samma administreringsschema användas för efterföljande infusioner.

Patienter med kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom, inklusive arytmier, eller tidigare allvarliga infusionsreaktioner mot något annat biologiskt läkemedel eller mot rituximab, bör inte få den snabbare infusionen.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer vid användning vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

Kontraindikationer vid användning vid reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

Svår hjärtsvikt (New York Heart Association klass IV) eller svår okontrollerad hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4 gällande andra hjärtsjukdomar).

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Samtliga patienter som behandlas med MabThera för reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit måste få patientkortet vid varje infusion. Patientkortet innehåller viktig säkerhetsinformation till patienten gällande möjligt ökad risk för infektioner, inklusive progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Mycket sällsynta fall av dödlig PML har rapporterats till följd av användning av MabThera. Patienter måste övervakas med regelbundna intervaller för nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML. Om PML misstänks, måste fortsatt dosering avbrytas tills dess att PML har uteslutits. Läkaren ska utvärdera patienten för att avgöra om symtomen visar på neurologisk nedsättning, och om så är fallet, om dessa symtom möjligen skulle kunna tyda på PML. Konsultation med en neurolog bör övervägas om det är kliniskt indicerat.

Om det finns några tvivel, ska ytterligare utredning, inklusive MRI företrädesvis med kontrast, cerebrospinalvätska (CSF) test för JC-virus DNA och upprepade neurologiska utredningar, övervägas.

Läkaren ska vara särskilt observant på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker själv (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom). Patienter ska också få rådet att informera sin partner eller vårdgivare om sin behandling, eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte själv är medveten om.

Om en patient utvecklar PML, måste doseringen av MabThera upphöra permanent.

Efter återställande av immunsystemet hos immunförsvagade patienter med PML, har stabilisering eller förbättring setts. Det är fortfarande okänt om tidig upptäckt av PML och avbruten MabThera-behandling kan leda till liknande stabilisering eller förbättring.

Non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Infusionsrelaterade reaktioner

MabThera associeras med infusionsrelaterade reaktioner, vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Cytokinfrisättningsyndrom kan kliniskt sett vara svårskiljbara från akuta överkänslighetsreaktioner.

Dessa reaktioner som inkluderar cytokinfrisättningsyndrom, tumörllyssyndrom och anafylaktiska och överkänslighetsreaktioner, beskrivs nedan. De är inte specifikt relaterade till administrerings sättet av MabThera och kan observeras med båda formuleringarna.

Efter marknadsintroduktionen av den intravenösa formuleringen av MabThera har allvarliga infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång rapporterats, vilka inträder från 30 minuter till 2 timmar efter start av den första intravenösa infusionen med MabThera. Dessa reaktioner kännetecknades av pulmonella händelser och i vissa fall snabb tumörllyssyndrom i tillägg till feber, frossa, stelhet, hypotension, urtikaria, angioödem och andra symtom (se avsnitt 4.8).

Allvarligt cytokinfrisättningsyndrom karakteriseras av svår dyspné ofta förenad med bronkospasm och hypoxi. Dessutom förekommer feber, frossa, stelhet, urtikaria och angioödem. Syndromet kan uppvisa tecken som vid tumörllyssyndrom såsom hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperfosfatemi, akut njurinsufficiens och laktatdehydrogenas (LDH)-stegring. Syndromet kan också vara associerat med akut andningsinsufficiens och leda till döden. Med den akuta respiratoriska svikten kan pulmonella lunginfiltrat och ödem förekomma (fynd vid lungröntgen). Syndromet

uppkommer vanligen inom en till två timmar efter att första infusionen påbörjats. Patienter med känd lunginsufficiens eller med tumörfiltrat i lungorna kan löpa större risk och skall behandlas med stor försiktighet. Infusionen skall omedelbart avbrytas om patienten utvecklar symtom på svår cytokinfrisättning (se avsnitt 4.2) och ges optimal symtomatisk behandling. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring av tillståndet skall dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörlyssyndrom och lunginfiltrat försvunnit eller uteslutits. Det är ovanligt att upprepad behandling av patienter, vars reaktioner helt gått tillbaka, på nytt gett upphov till allvarligt cytokinfrisättningssyndrom.

Patienter med stor tumörbörda eller ett stort antal ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulerande maligna celler så som patienter med KLL, vilka kan löpa större risk för utveckling av särskilt allvarligt cytokinfrisättningssyndrom, bör behandlas med yttersta försiktighet. Dessa patienter måste övervakas mycket noggrant under den första infusionen. För dessa patienter bör man överväga en reducerad infusionshastighet under den första infusionen eller en delad dosering under två dygn under den första cykeln och de efterföljande cyklerna om antalet lymfocyter fortfarande är $>25 \times 10^9/l$.

Infusionsrelaterade biverkningar av alla typer har observerats hos 77% av patienterna behandlade med MabThera (inklusive cytokinfrisättningssyndrom med hypotension och bronkospasm hos 10 % av patienterna), se avsnitt 4.8. Dessa symtom är vanligtvis reversibla efter avbrytande av infusionen och följt av behandling med ett antipyretikum och ett antihistamin. I vissa fall kan behandling med syrgas, koksaltinfusion, bronkdilaterare och glukokortikoider behövas. För svåra reaktioner hänvisas till texten ovan om cytokinfrisättningssyndromet.

Anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter intravenös administrering av proteiner till patienter. Typiskt för dessa reaktioner är att de, i motsats till cytokinfrisättningssyndromet, inträffar inom några minuter efter det att infusionen påbörjats. Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner, som t ex epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, skall finnas tillgängliga för akut insättande i händelse av en allergisk reaktion orsakad av MabThera. Kliniska tecken på anafylaxi kan likna de vid ett cytokinfrisättningssyndrom (se ovan). Reaktioner som hänför sig till överkänslighet har rapporterats mindre frekvent än de som relateras till cytokinfrisättning.

I vissa fall rapporterades ytterligare reaktioner vilka var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni.

Eftersom hypotension kan inträffa vid administrering av MabThera bör utsättning av antihypertensiva läkemedel övervägas 12 timmar före MabThera-infusionen.

Hjärtat

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter med kardiell anamnes och/eller som behandlats med kardiotoxisk kemoterapi ska övervakas noga.

Hematologisk toxicitet

Även om MabThera i monoterapi inte är myelosuppressiv, skall försiktighet iakttas då behandling av patienter med neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 75 \times 10^9/l$ övervägs, eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp är begränsad. MabThera har använts av 21 patienter som har genomgått autolog benmärgstransplantation och av andra riskgrupper med en förmodad reducerad benmärgsfunktion utan att inducera myelotoxicitet.

Regelbunden komplett blodstatus, inklusive neutrofil- och trombocyträkning, bör genomföras vid MabThera-behandling.

Infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive de med dödlig utgång, kan inträffa vid behandling med MabThera (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte administreras till patienter med en aktiv svår infektion (t.ex. tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3).

Läkare ska iaktta försiktighet vid övervägande av användning av MabThera på patienter med en anamnes av återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som ytterligare kan öka mottagligheten för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.8).

Fall av hepatit B-reakivering inklusive fulminant hepatit med dödlig utgång har rapporterats hos personer som fått MabThera. Majoriteten av dessa personer var dock även exponerade för cytostatika. Begränsad information från en studie hos patienter med återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi antyder att MabThera-behandling även kan försämra utfallet av primära hepatit B-infektioner. Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startas och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Mycket sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter marknadsintroduktionen av MabThera vid behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL) och kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 4.8). Majoriteten av patienterna hade fått MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner efter behandling med MabThera har inte studerats hos patienter med NHL och KLL och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med MabThera kan få vaccinationer med avdödade vacciner. Svartsfrekvensen kan emellertid vara lägre med avdödade vacciner. I en icke randomiserad studie, hade patienter med relapserad lågradig NHL, som fick MabThera i monoterapi vid jämförelse med friska obehandlade kontroller, lägre svartsfrekvens på stelkrampsvaccination (16 % jämfört med 81 %) och Keyhole Limpet-hemocyanin (KLH) neoantigen (4 % jämfört med 76 % vid en uppskattning av >2 gånger så stor ökning i antikroppstiter). För patienter med KLL är resultaten troligen liknande med tanke på likheterna mellan de båda sjukdomarna, men detta har inte studerats i kliniska studier.

Medelvärde av pre-terapeutisk antikroppstiter mot en rad olika antigener (streptokockpneumoni, influensa A, påssjuka, röda hund, vattkoppor) kvarstod under minst 6 månader efter behandling med MabThera.

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

Reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

Metotrexat (MTX) naiva populationer med reumatoid artrit

MabThera rekommenderas inte för behandling av metotrexat-naiva patienter då en gynnsam risk/nytta-balans inte kunnat visas.

Infusionsrelaterade reaktioner

MabThera är förknippat med infusionsrelaterade reaktioner (IRR), vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Premedicinering bestående av ett analgetikum/antipyretikum samt ett antihistaminläkemedel bör alltid administreras före varje infusion av MabThera. Vid reumatoid artrit bör premedicinering med glukokortikoider också ges för att reducera frekvensen samt svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Svåra infusionsrelaterade reaktioner med fatal utgång har rapporterats hos patienter med reumatoid artrit efter marknadsgodkännande. Vid reumatoid artrit var majoriteten av infusionsrelaterade händelser som rapporterades i kliniska studier, milda till måttliga i svårighetsgrad. Vanligaste symtomen var allergiska reaktioner såsom huvudvärk, pruritus, halsirritation, rodnad, hudutslag, urtikaria, hypertoni samt feber. I allmänhet var andelen patienter som fick infusionsrelaterade reaktioner större under första infusionen än under andra infusionen i varje behandlingsomgång. Incidensen av IRR minskade vid upprepade behandlingsomgångar (se avsnitt 4.8). De rapporterade reaktionerna var vanligen reversibla vid en minskning i hastighet, eller avbrott, av MabThera-infusionen och administrering av ett antipyretikum, ett antihistamin och i vissa fall syrgas, intravenös koksaltlösning eller bronkdilaterare, samt vid behov glukokortikoider. Patienter med redan existerande hjärtproblem samt de som tidigare upplevt kardiopulmonära biverkningar ska monitoreras noga. Beroende på svårighetsgraden av den infusionsrelaterade reaktionen och nödvändiga åtgärder sätts MabThera ut temporärt eller permanent. I de flesta fall kan infusionen återupptas med en 50 % -ig minskning i infusionshastighet (t ex från 100 mg/timme till 50 mg/timme) då symtomen helt har avklingat.

Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner som t ex epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, ska finnas tillgängliga för omedelbar användning om en allergisk reaktion skulle inträffa under administrering med MabThera.

Det finns inga data avseende säkerheten av MabThera hos patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA klass III) eller svår okontrollerad kardiovaskulär sjukdom. Hos patienter behandlade med MabThera har man observerat att kända ischemiska hjärttillstånd blivit symtomatiska, såsom angina pectoris och även förmaksflimmer och förmaksfladder. Därför bör risken för att patienter med känd hjärtsjukdom samt de som tidigare upplevt kardiopulmonära biverkningar ska få kardiovaskulära komplikationer som ett resultat av infusionsreaktioner tas i beaktande innan behandling med MabThera inleds och patienterna bör övervakas noga under administreringen. Eftersom hypotension kan inträffa under MabThera-infusion bör man överväga att avstå från att ge antihypertensiv behandling 12 timmar före MabThera-infusionen.

Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit var snarlika dem som sågs hos patienter med reumatoid artrit i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Hjärtsjukdomar

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och/eller hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter som har eller har haft hjärtsjukdom skall därför följas noga (se Infusionsrelaterade reaktioner ovan).

Infektioner

Baserat på verkningsmekanismen för MabThera och kunskapen om att B-celler spelar en viktig roll för att upprätthålla ett normalt immunsvaret har patienter en ökad risk för infektion till följd av behandling med MabThera (se avsnitt 5.1). Allvarliga infektioner, inklusive dödsfall, kan inträffa vid MabThera-behandling (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte ges till patienter med en aktiv svår infektion (t ex tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3) eller svårt immunosupprimerade patienter (t ex då nivåerna av CD4 och CD8 är mycket låga). Läkare bör iaktta försiktighet då de överväger att använda MabThera hos patienter med tidigare återkommande eller kroniska infektioner eller med underliggande tillstånd som kan göra patienten ytterligare predisponerad för allvarliga infektioner t.ex. hypogammaglobulinemi (se avsnitt 4.8). Före initiering av MabThera-behandling rekommenderas att immunoglobulinnivåerna fastställs.

Patienter som rapporterar tecken eller symtom på infektion efter MabThera-behandling ska omedelbart utvärderas och behandlas på lämpligt sätt. Innan en ytterligare behandling med MabThera ges ska patienten åter utvärderas för eventuell infektionsrisk.

Mycket sällsynta fall av fatal progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter användning av MabThera vid behandling av reumatoid artrit och autoimmuna sjukdomar inklusive systemisk lupus erythematosus (SLE) och vaskulit.

Hepatit B-infektioner

Fall av hepatit B-reakivering, inklusive de med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med reumatoid artrit, granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit som fått MabThera.

Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startas och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Sent insättande neutropeni

Mät blodneutrofiler före varje behandling med MabThera och regelbundet upp till 6 månader efter avslutad behandling, samt vid tecken eller symtom på infektion (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

Immunisering

Läkare ska gå igenom patientens vaccinationstatus och följa gällande immuniseringsriktlinjer innan MabThera-behandling. Vaccinering ska vara avslutad minst 4 veckor före första administrering av MabThera.

Säkerheten av immunisering med levande virala vacciner efter MabThera-behandling har inte studerats. Därför rekommenderas inte vaccinering med levande virala vacciner vid MabThera-behandling eller vid låga perifera B cells nivåer.

Patienter behandlade med MabThera kan få vaccinationer med avdödat vaccin. Svarefrekvensen för avdödade vacciner kan emellertid vara reducerad. I en randomiserad studie, hade patienter med reumatoid artrit som behandlades med MabThera och metotrexat jämförbara svarefrekvenser av stelkrampsvaccination (39 % jämfört med 42 %), minskad svarefrekvens av pneumokock polysackarid vaccin (43 % jämfört med 82 % till minst 2 serotyper av pneumokockantikroppar), och KLH neoantigen (47 % jämfört med 93 %), då det gavs 6 månader efter MabThera-behandling jämfört med patienter som bara fått metotrexat. Skulle vaccinationer med avdödat vaccin behövas under MabThera-behandling, bör dessa avslutats minst 4 veckor innan nästa behandlingsomgång med MabThera inleds.

Den övergripande erfarenheten av upprepad behandling med MabThera vid reumatoid artrit under ett år, är att andelen patienter med positiv antikroppstiter mot *S.pneumoniae*, influensa, påssjuka, röda hund, vattkoppor och tetanustoxin i allmänhet motsvarade andelen innan behandlingen inleddes.

Samtidig/sekventiell användning av andra DMARDs vid reumatoid artrit

Samtidig användning av MabThera och andra antireumatiska behandlingar än de som specificeras under reumatoid artrits indikation och dosering rekommenderas inte.

Det finns begränsade data från kliniska studier för att helt utvärdera säkerheten vid sekventiell användning av andra DMARDs (inklusive TNF-hämmare och andra biologiska läkemedel) efter behandling med MabThera (se avsnitt 4.5). Tillgängliga data tyder på att frekvensen av klinisk relevant infektion är oförändrad när sådana behandlingar används hos patienter som tidigare behandlats med MabThera. Patienterna ska emellertid observeras noggrant avseende tecken på infektion om biologiska läkemedel och/eller DMARDs används efter MabThera-behandling.

Maligniteter

Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter. Baserat på den begränsade erfarenheten med MabThera hos patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.8) verkar nuvarande data inte tyda på någon ökad risk för maligniteter. Dock kan den möjliga risken att utveckla solida tumörer för närvarande inte uteslutas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För tillfället finns begränsade data över möjliga interaktioner med MabThera.

Hos KLL-patienter, verkade samtidig behandling med MabThera inte ha någon effekt på fludarabins eller cyklofosfamids farmakokinetik. Dessutom var det heller ingen tydlig effekt av fludarabin och cyklofosfamid på MabTheras farmakokinetik.

Samtidig behandling med metotrexat hade ingen effekt på farmakokinetiken för MabThera hos patienter med reumatoid artrit.

Patienter med titrar av humana antimusantikroppar eller humana anti-chimära antikroppar (HAMA/HACA) kan få allergiska- eller överkänslighetsreaktioner vid behandling med andra diagnostiska eller terapeutiska monoklonala antikroppar.

Av patienter med reumatoid artrit fick 283 patienter efterföljande behandling med ett biologiskt DMARD efter behandling med MabThera. Hos dessa patienter var frekvensen av klinisk relevant infektion, under behandlingen med MabThera, 6,01 per 100 patientår jämfört med 4,97 per 100 patientår efter behandling med ett biologiskt DMARD.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av den långa retentionstiden för rituximab hos patienter med låga halter av B-celler ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 12 månader efter avslutad behandling med MabThera.

Graviditet

IgG immunoglobuliner passerar placentabariären.

B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mamma exponerats för MabThera har inte undersökts i kliniska studier. Det finns inga tillräckliga och välkontrollerade data från studier på gravida kvinnor, däremot har övergående förlust av B-celler och lymfocytopeni rapporterats hos några nyfödda vars mödrar har exponerats för MabThera under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). På grund av detta ska MabThera inte administreras till gravida kvinnor om inte de möjliga fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Det är inte känt om rituximab utsöndras i bröstmjölken. Eftersom maternellt IgG utsöndras i bröstmjölken, och rituximab detekterades i mjölken från digivande apor, skall kvinnor inte amma då de behandlas med MabThera och i 12 månader efter avslutad MabThera-behandling.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på skadliga effekter av rituximab på fortplantningsorganen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna av MabThera på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts, men den farmakologiska effekten och de biverkningar som hittills rapporterats tyder på ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Erfarenhet från non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Summering av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen av MabThera vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi är baserad på data från patienter från kliniska studier och från data som inkommit efter marknadsintroduktionen. Dessa patienter var behandlade med antingen MabThera i monoterapi (som induktionsbehandling eller underhållningsbehandling efter induktionsbehandlingen) eller i kombination med kemoterapi.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som fick MabThera var infusionsrelaterade reaktioner som uppstod hos majoriteten av patienterna under den första infusionen. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och är mindre än 1 % efter åtta doser av MabThera.

Infektioner (framförallt bakteriella och virala) uppstod hos ungefär 30-55 % av patienterna i kliniska studier hos patienter med NHL och hos 30-50 % av patienterna i kliniska studier hos patienter med KLL.

De mest frekventa rapporterade eller observerade allvarliga biverkningarna var:

- Infusionsrelaterade reaktioner (inklusive cytokinfrisättningssyndrom, tumörlyssyndrom), se avsnitt 4.4
- Infektioner, se avsnitt 4.4
- Hjärt-kärlrubbingar, se avsnitt 4.4

Andra allvarliga biverkningar rapporterade är hepatit B-reakivering och PML (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar som har rapporterats med MabThera enbart eller i kombination med cytostatika summeras i tabell 1. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde och är presenterade efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

De biverkningar som bara identifierats efter marknadsintroduktion, och där frekvens inte kunnat uppskattats, är listade under ” Ingen känd frekvens”.

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion hos patienter med NHL och KLL behandlade med MabThera monoterapi/underhållsbehandling eller i kombination med kemoterapi

Organklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	bakteriella infektioner, virala infektioner, +bronkit	sepsis, +pneumoni, +febril infektion, +herpes zoster, +infektion i andningsvägarna, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, +akut bronkit, sinuit, hepatit B ¹		allvarlig virusinfektion ² <i>Pneumocystis jiroveci</i>	PML	
Blodet och lymfsystemet	neutropeni, leukopeni, +febril neutropeni, +trombocytopeni	anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulationsrubbningar, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, lymfadenopati		övergående IgM-stegring i serum ³	födröjd neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterade reaktioner, angioödem	hypersensitivitet		anafylaxi	tumörlyssyndrom ⁴ , cytokinfrisättningsyndrom ⁴ , serumsjuka	infusionsrelaterad akut reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktminskning, perifert ödem, ansiktsödem, LDH-stegring, hypokalcemi				
Psykiska störningar			depression, nervositet			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi, hypestesi, agitation, sömnlöshet, vasodilatation, yrsel, oro	dysgeusi		perifer neuropati, facialisför-lamning ⁵	kranial neuropati, förlust av andra sinnesförmågor ⁵
Ögon		lakrimationstörningar, konjunktivit			svår förlust av synförmågan ⁵	
Öron och balansorgan		tinnitus, smärta i öronen				förlust av hörseln ⁵
Hjärtat		+hjärtinfarkt ⁴ och ⁶ , arytmier, +förmaksflimmer, takykardi, +hjärtpåverkan	+vänster hjärtkammars vikt, +supraventrikulär takykardi, +ventrikulär takykardi, +angina, +myokardis kemi, bradykardi	svåra hjärtrubbningar ⁴ och ⁶	hjärtsvikt ⁴ och ⁶	
Blodkärl		hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension			vaskulit (övervägande kutan), leukocytoklastisk vaskulit	

Organklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		bronkospasm ⁴ , respiratorisk sjukdom, bröstsmärta, dyspné, ökad hosta, rinit	astma, bronkiolitis obliterans, lunginfiltrat, hypoxi	interstitiell lungsjukdom ⁷	andningsinsufficiens ⁴	lunginfiltration
Magtarmkanalen	illamående	kräkning, diarré, buksmärta, dysfagi, stomatit, förstoppning, dyspepsi, anorexi, halsirritation	förstorad buk		gastrointestinal perforation ⁷	
Hud och subkutan vävnad	pruritus, hudutslag, +alopeci	urtikaria, svettningar, nattliga svettningar, +hudpåverkan			svåra bullösa hudreaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermalnekrolys (Lyells syndrom) ⁷	
Muskuloskeletal a systemet och bindväv		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggvärk, ont i nacken, värk				
Njurar och urinvägar					njurinsufficiens ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, frysningar, asteni, huvudvärk	tumörsmärta, rodnad, sjukdomskänsla, förkylningssyndrom, +trötthet, +frossa, +multiorgansvikt ⁴	smärta vid infusionsstället			
Undersökningar	minskade IgG-nivåer					
<p>För varje biverkning baserades den beräknade frekvensen på alla grader av reaktioner (från mild till svår), förutom för biverkningar markerade med "+" där frekvensen endast baserades på svåra (≥ grad 3 NCI common toxicity criteria) reaktioner. Endast den högsta frekvensen som observerades i studierna har rapporterats.</p> <p>¹ innefattar reaktivering och primära infektioner; frekvens baserad på R-FC regimen vid återfall/refraktär KLL. ² se också avsnitt infektioner nedan ³ se också avsnitt hematologiska biverkningar nedan ⁴ se också avsnitt infusionsrelaterade reaktioner nedan. Sällsynta fall med dödlig utgång har rapporterats ⁵ tecken och symtom på kranial neuropati. Uppkommen vid olika tidpunkter upp till flera månader efter avslutad behandling med MabThera ⁶ observerat huvudsakligen hos patienter med tidigare hjärtproblem och/eller hjärttoxisk kemoterapi och var främst associerade med infusionsrelaterade reaktioner. ⁷ inkluderar fall med dödlig utgång.</p>						

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier, men rapporterades med en likvärdig eller lägre incidens i behandlingsgruppen med MabThera jämfört med kontrollgruppen: hematotoxicitet, neutropen infektion, urinvägsinfektion, sensorisk störning, pyrexia.

Tecken och symtom som talade för en infusionsrelaterad reaktion rapporterades hos mer än 50 % av patienterna i kliniska studier och sågs övervägande vid den första infusionen, vanligen under den första eller andra timmen. Dessa symtom omfattade i huvudsak feber, frossa och stelhet. Andra symtom var rodnad, angiödem, bronkospasm, kräkningar, illamående, urtikaria/utslag, trötthet, huvudvärk, halsirritation, rhinit, klåda, värk, takykardi, hypertension, hypotension, dyspné, dyspepsi, asteni och tecken på tumörlyssyndrom. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (så som bronkospasm,

hypotension) uppstod i upp till 12 % av fallen. Ytterligare rapporterade reaktioner var i vissa fall hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni. Försämring av existerande hjärtproblem så som angina pectoris eller hjärtsvikt eller svåra hjärtproblem (hjärtsvikt, hjärtinfarkt, förmaksflimmer), lungödem, multi-organsvikt, tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningssyndrom, njursvikt och respiratorisk svikt rapporterades vid lägre eller okänd frekvens. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och ses hos <1 % av patienterna efter åtta cyklers behandling med MabThera.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

MabThera framkallade B-cellsdepletion hos 70-80 % av patienterna men har associerats med en minskad mängd immunoglobuliner i serum hos endast en minoritet av patienterna.

Lokaliserad candidainfektion och Herpes zoster rapporterades med en högre incidens i gruppen behandlad med MabThera i randomiserade studier. Svåra infektioner rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som behandlats med MabThera i monoterapi. Högre frekvens av infektioner överlag, inklusive grad 3- och 4-infektioner, observerades vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år vid jämförelse med kontrollgruppen. Ingen kumulativ toxicitet i form av infektioner rapporterades över en 2-årig behandlingsperiod. Dessutom har andra allvarliga virusinfektioner antingen nya, reaktiverade eller försämrade, några med dödlig utgång, rapporterats med MabThera-behandling. Majoriteten av patienterna hade behandlats med MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation. Exempel på dessa allvarliga virusinfektioner är infektioner orsakade av herpesvirus (Cytomegalovirus, Varicella Zoster-virus och Herpes Simplex-virus), JC-virus (progressivt multifocalt leukoencefalopati (PML)) och hepatit C-virus. Fall av fatal PML som uppkommit efter sjukdomsprogression och upprepad behandling har även rapporterats i kliniska studier. Fall av hepatit B-reakivering har rapporterats, majoriteten av de patienterna fick MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Hos patienter med återfall/refraktär KLL, var incidensen av hepatit B-infektion grad 3/4 (reakivering och primär infektion) 2 % i R-FC jämfört med 0 % FC. Progression av Kaposi sarkom har observerats vid behandling med MabThera hos patienter med existerande Kaposi sarkom. Dessa fall uppstod vid ej godkända indikationer och majoriteten av patienterna var HIV-positiva.

Hematologiska biverkningar

I kliniska studier med monoterapi av MabThera givet i 4 veckor, uppstod i en minoritet av patienterna hematologiska abnormaliteter och de var vanligen milda och reversibla. Svår (grad 3/4) neutropeni rapporterades hos 4,2 %, anemi hos 1,1 % och trombocytopeni hos 1,7 % av patienterna. Vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år rapporterades, leukopeni (5 % jämfört med 2 %, grad 3/4) och neutropeni (10 % jämfört med 4 %, grad 3/4) vid en högre incidens i jämförelse med kontrollgruppen. Incidensen av trombocytopeni var låg (<1 %, grad 3/4) och det fanns ingen skillnad mellan behandlingsarmarna. I studier med MabThera i kombination med kemoterapi, rapporterades under behandlingens gång oftare grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % jämfört med CHOP 79 %, R-FC 23 % jämfört med FC 12 %), neutropeni (R-CVP 24 % jämfört med CVP 14 %; R-CHOP 97 % jämfört med CHOP 88 %, R-FC 30 % jämfört med FC 19 % i tidigare obehandlad KLL), pancytopeni (R-FC 3 % jämfört med FC 1 % i tidigare obehandlad KLL) med högre frekvens jämfört med enbart kemoterapi. Däremot var den högre incidensen neutropeni hos patienter behandlade med MabThera och kemoterapi inte associerad med en högre incidens av infektioner och infestationer i jämförelse med patienter behandlade med enbart kemoterapi. Studier på tidigare obehandlad och refraktär/terapisviktande KLL har fastställt att i upp till 25% av patienterna behandlade med R-FC var neutropenin förlängd (definierat som neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ som kvarstod mellan dag 24 och 42 efter sista dosen) eller inträffade med sen debut (definierat som neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ efter dag 42 efter sista dosen hos patienter utan tidigare förlängd neutropeni eller som återhämtat sig före dag 42) efter behandling med MabThera plus FC. Ingen skillnad rapporterades för incidensen av anemi. Några fall av fördröjd neutropeni, som uppstått mer än fyra veckor efter sista infusionen av MabThera har rapporterats. I studien för första linjens behandling av KLL, upplevde patienterna i Binet stadium C mer biverkningar i R-FC-armen jämfört med FC-armen (R-FC 83 % jämfört med FC 71 %). I

studien med återfall/refraktär KLL, rapporterades grad 3/4 trombocytopeni hos 11 % av patienterna i R-FC-gruppen jämfört med 9 % av patienterna i FC-gruppen.

I studier med MabThera på patienter med Waldenströms makroglobulinemi, observerades övergående IgM-stegringar i serum efter behandlingens början, vilket kan vara associerad med hyperviskositet och relaterade symtom. Den övergående ökningen av IgM återgick vanligen till åtminstone de ursprungliga nivåerna inom 4 månader.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärt-kärlbiverkningar rapporterades hos 18,8 % av patienterna under kliniska studier med MabThera i monoterapi varav de mest frekvent rapporterade händelserna var hypotension och hypertension. Fall av grad 3- eller 4-arytmi (inklusive ventrikulär och supraventrikulär takykardi) och angina pectoris under infusion rapporterades. Vid underhållsbehandling var incidensen av grad 3/4 hjärtfel jämförbar mellan patienter behandlade med MabThera och kontrollgruppen. Kardiella händelser rapporterades som allvarliga biverkningar (inklusive förmaksflimmer, myokardinfarkt, vänsterkammersvikt, myokardischemi) hos 3 % av patienterna som behandlades med MabThera jämfört med <1 % av de i kontrollgruppen. I studier som utvärderar MabThera i kombination med kemoterapi, var incidensen av grad 3 och 4 hjärtarytmier, övervägande supraventrikulära arytmier så som takykardi och förmaksflimmer, högre i R-CHOP-gruppen (14 patienter, 6,9 %) i jämförelse med CHOP-gruppen (3 patienter, 1,5 %). Alla dessa arytmier uppstod antingen i samband med en MabThera infusion eller var associerad med känsliga tillstånd så som feber, infektion, akut hjärtinfarkt eller existerande respiratorisk- och kardiovaskulär sjukdom. Ingen skillnad observerades i incidensen av andra grad 3 och 4 hjärthändelser inklusive hjärtsvikt, myokardsjukdom och manifest kranskärslsjukdom mellan R-CHOP- och CHOP-gruppen. Vid KLL, var den totala incidensen av hjärtbiverkningar av grad 3 eller 4 låg både i studien för första linjens behandling (4 % R-FC, 3 % FC) och i studien för återfall/refraktär KLL (4 % R-FC, 4 % FC).

Andningsvägar

Fall av interstitiell lungsjukdom, några med dödlig utgång har rapporterats.

Neurologiska rubbningar

Under behandlingsperioden (induktionsbehandling med R-CHOP i som mest åtta cykler) upplevde fyra patienter (2 %), som alla hade kardiovaskulära riskfaktorer och behandlades med R-CHOP, tromboembolisk cerebrovaskulära händelser under första behandlingscykeln. Det var ingen skillnad i incidensen av andra tromboemboliska händelser mellan behandlingsgrupperna. Däremot fick tre patienter (1,5 %) i CHOP-gruppen cerebrovaskulära händelser, som alla uppstod under uppföljningstiden. Vid KLL, var den totala incidensen av nervsystems biverkningar av grad 3 eller 4 låg både i studien för första linjens behandling (4 % R-FC, 4 % FC) och i studien för återfall/refraktär KLL (3 % R-FC, 3 % FC).

Fall av PRES (Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och ändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Gastrointestinala rubbningar

Gastrointestinal perforation som i vissa fall lett till dödsfall har observerats hos patienter som behandlats med MabThera mot non-Hodgkins lymfom. I majoriteten av dessa fall administrerades MabThera tillsammans med kemoterapi.

IgG-nivåer

I de kliniska studierna som studerade MabThera som underhållsbehandling vid relapsande/refraktära föllikulära lymfom var median IgG-nivåerna under den lägsta gränsen för normalvärdet (LLN) (< 7 g/l) i både observationsgruppen och MabThera-gruppen efter induktionsbehandling. I observationsgruppen ökade IgG nivåerna efterhand till över LLN, men i MabThera gruppen förblev de konstanta. Andelen patienter med IgG-nivåer under LLN var ungefär 60 % i MabThera gruppen under hela den 2 åriga behandlingsperioden, medan andelen minskade i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Ett litet antal spontana rapporter och litteraturfall av hypogammaglobulinemi har observerats hos barn som behandlats med MabThera. Vissa fall har varit allvarliga och krävt substitutionsbehandling med immunglobuliner under lång tid. Konsekvenserna av långvarig B-cellsdepletion hos barn är okända.

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Patientundergrupper - MabThera i monoterapi

Äldre patienter (≥ 65 år)

Incidensen av biverkningar av alla grader och grad 3/4 var lika hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år).

Stor tumörbörda

Det var en högre incidens av grad 3/4 biverkningar hos patienter med stor tumörbörda än hos patienter utan stor tumörbörda (25,6 % jämfört med 15,4 %). Incidensen av biverkningar av någon grad var liknande i de två grupperna.

Förnyad behandling

Andelen patienter som rapporterade biverkningar efter förnyad behandling med ytterligare kurer av MabThera var ungefär densamma som andelen patienter som rapporterade biverkningar efter initial exponering (för någon biverkan och för grad 3/4 biverkningar).

Patientundergrupper - MabThera i kombinationsbehandling

Äldre patienter (≥ 65 år)

Incidensen av grad 3/4 blod- och lymfatiska biverkningar var högre hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år), med tidigare obehandlad KLL eller återfall/refraktär KLL.

Erfarenhet av reumatoid artrit

Summering av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen av MabThera inom reumatoid artrit baseras på data från patienter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion.

Säkerhetsprofilen för MabThera hos patienter med svår reumatoid artrit (RA) sammanfattas i avsnitten nedan. I kliniska studier har fler än 3100 patienter fått minst en behandlingsomgång och följts under perioder från 6 månader till över 5 år; cirka 2400 patienter har fått två eller flera behandlingsomgångar varav fler än 1000 patienter har fått fem eller flera behandlingsomgångar. Säkerhetsinformation samlad efter marknadsintroduktion motsvarar den förväntade biverkningsprofilen, samma som setts i kliniska studier för MabThera (se avsnitt 4.4).

Patienterna fick 2 x 1000 mg MabThera med ett intervall på två veckor mellan doserna; i tillägg till metotrexat (10-25 mg/vecka). MabThera-infusionerna gavs efter intravenös infusion av 100 mg metylprednisolon och patienterna fick även oralt prednison under 15 dagar.

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade i Tabell 2. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Den vanligaste biverkningen som ansågs bero på behandling med MabThera var infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Den totala incidensen av IRR i kliniska studier var 23% efter den första infusionen, och minskade vid efterföljande infusioner. Allvarliga IRR var mindre vanliga (hos 0,5% av patienterna) och sågs främst under första behandlingsomgången. Förutom biverkningar som setts i RA-studier med MabThera har progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4) och serumsjukelikhande reaktion rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Tabell 2 Summering av biverkningar som rapporterats hos patienter med reumatoid artrit som fått MabThera i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

Organklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	bronkit, sinusit, gastroenterit, fotsvamp			PML, reaktivering av hepatit B
Blodet och lymfsystemet		neutropeni ¹		sent insättande neutropeni ²	serumsjueklignande reaktion
Hjärtat				kärlkramp, förmaksflimmer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt	förmaksfladder
Immunsystemet	³ infusionsrelaterade reaktioner (hypertoni, illamående, hudutslag, feber, pruritus, urtikaria, halsirritation, heta blodvallningar, hypotoni, rinit, stelhet, takykardi, utmattning, svalgot, perifert ödem, erytem)		³ infusionsrelaterade reaktioner (generaliserat ödem, bronkospasm, väsande andning, larynxödem, angioneurotiskt ödem, generaliserad pruritus, anafylaxi, anafylaktoid reaktion)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
Metabolism och nutrition		hyperkolesterolemi			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	parestesi, migrän, yrsel, ischiassmärta			
Hud och subkutan vävnad		alopeci			toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom ⁵

Organklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Psykiska störningar		depression, ångest			
Magtarmkanalen		dyspepsi, diarré, gastroesofagal reflux, munsår, smärtor i övre buken			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi/muskulo-skeletal smärta, osteoartrit, bursit			
Undersökningar	minskade IgM nivåer ⁴	minskade IgG nivåer ⁴			

¹ Frekvensområdet härrör från laboratorievärden insamlade som en del av rutinmässig monitorering av laboratorievärden i kliniska studier.
² Frekvensområdet härrör från data insamlade efter marknadsintroduktionen.
³ Reaktionen inträffade under eller inom 24 timmar efter infusion. Se även infusionsrelaterade reaktioner nedan. Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa som resultat av överkänslighet och/eller av verkningmekanismen.
⁴ Inkluderar observationer insamlade som en del av rutinmässig monitorering av laboratorievärden.
⁵ inkluderar fall med dödlig utgång.

Upprepade behandlingsomgångar

Upprepade behandlingsomgångar förknippas med en biverkningsprofil liknande den som observerades efter första exponeringen. Frekvensen av samtliga biverkningar efter första exponeringen av MabThera var högst under de första 6 månaderna, och minskade därefter. Detta beror främst på de infusionsrelaterade reaktionerna (mest frekvent förekommande under första behandlingsomgången), förvärrad RA och infektioner, vilka alla förekommer mer frekvent under de första 6 månaderna av behandling.

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier var den mest frekventa biverkningen efter behandling med MabThera infusionsrelaterade reaktioner (IRR) (se Tabell 2). Av 3189 patienter som behandlades med MabThera fick 1135 (36 %) minst en infusionsrelaterad reaktion, 733 patienter av 3189 (23 %) fick en infusionsrelaterad reaktion efter första infusionen av MabThera. Incidensen av IRR minskade vid efterföljande infusioner. I kliniska studier fick färre än 1 % (17 av 3189 patienter) en allvarlig IRR. Inga IRR med CTC grad 4 eller IRR med fatal utgång rapporterades i de kliniska studierna. Andelen händelser av CTC grad 3 och IRR som ledde till behandlingsutsättande minskade med antalet behandlingsomgångar, och var sällsynta från behandlingsomgång 3 och framåt. Premedicinering med intravenösa glukokortikoider minskade signifikant incidensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt 4.2 och 4.4). Svåra infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

I en studie designad för att utvärdera säkerheten av en snabbare MabThera-infusion hos patienter med reumatoid artrit, tilläts patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte fått en allvarlig IRR under eller inom 24 timmar från deras första infusion att få en 2-timmars intravenös infusion av MabThera. Patienter med tidigare allvarliga infusionsreaktioner mot en biologisk behandling för RA exkluderades från studien. Incidensen, typer och allvarlighetsgrad av IRR överensstämde med vad som tidigare observerats. Inga allvarliga IRR observerades.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Infektionsfrekvensen var ungefär 94 per 100 patientår hos MabThera-behandlade patienter. Infektionerna var övervägande milda till måttliga och bestod oftast av övre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner. Incidensen av infektioner som var allvarliga eller krävde behandling med intravenös antibiotika var ungefär 4 per 100 patientår. Flera behandlingsomgångar med MabThera visade ingen signifikant ökning av frekvensen av allvarliga infektioner. I kliniska studier har nedre

luftvägsinfektioner (inklusive pneumoni) rapporteras med samma frekvens i MabThera-grupper som i kontrollgrupper.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med dödlig utgång har rapporterats efter användning av MabThera vid behandling av autoimmuna sjukdomar. De innefattar reumatoid artrit och andra autoimmuna sjukdomar utanför godkänd indikation, inklusive systemisk lupus erythematosus (SLE) och vaskulit.

Hos patienter med non-Hodgkins lymfom som behandlas med MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi har fall ha reaktivering av hepatit B rapporterats (se non-Hodgkins lymfom). Reaktivering av hepatit B-infektioner har också rapporterats i mycket sällsynta fall hos patienter som behandlas för RA med MabThera (se avsnitt 4.4).

Hjärt-kärlbiverkningar

Allvarliga kardiella händelser rapporterades med en frekvens av 1,3 per 100 patientår hos MabThera-behandlade patienter jämfört med 1,3 per 100 patientår hos placebo-behandlade patienter. Andelen patienter som fick kardiella händelser (alla eller allvarliga) ökade inte vid flera behandlingsomgångar.

Neurologiska händelser

Fall av PRES (Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och ändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Neutropeni

Fall av neutropeni i samband med MabThera-behandling har observerats, av vilka majoriteten var övergående och milda eller måttliga i svårighetsgrad. Neutropeni kan uppkomma flera månader efter administrering av MabThera (se avsnitt 4.4).

I placebokontrollerade delar av kliniska studier hade 0,94 % (13/1382) av MabThera-behandlade patienter och 0,27 % (2/731) av placebo-patienter utvecklat svår neutropeni.

Sällsynta fall av neutropeni, inklusive svåra fall med sen debut och persistent neutropeni, har rapporterats efter marknadsgodkännandet. Vissa av dessa var associerade med fatala infektioner.

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Avvikelse i laboratorievärden

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM under den nedre normalvärdesgränsen) har observerats hos RA-patienter behandlade med MabThera. Utvecklandet av låga IgG- eller IgM-nivåer medförde inte en ökad frekvens av det totala antalet infektioner eller allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).

Ett litet antal spontana rapporter och litteraturfall av hypogammaglobulinemi har observerats hos barn som behandlats med MabThera. Vissa fall har varit allvarliga och krävt substitutionsbehandling med immunglobuliner under lång tid. Konsekvenserna av långvarig B-cellsdepletion hos barn är okända.

Erfarenheter från granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit

I den kliniska studien av granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit behandlades 99 patienter med MabThera (375 mg/m², en gång i veckan under 4 veckor) och glukokortikoider (se avsnitt 5.1).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som anges i tabell 3 var alla biverkningar som inträffade med en incidens av $\geq 5\%$ i MabThera-gruppen.

Tabell 3 Biverkningar som förekom under 6 månader hos $\geq 5\%$ av patienterna som fick MabThera, och i en högre frekvens än kontrollgruppen, i den pivotala kliniska studien.

Organklassificering	Rituximab (n=99)
Biverkning	
Blodet och lymfsystemet	
Trombocytopeni	7%
Magtarmkanalen	
Diarré	18%
Dyspepsi	6%
Konstipation	5%
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Perifert ödem	16%
Immunsystemet	
Cytokinfrisättningssyndrom	5%
Infektioner och infestationer	
Urinvägsinfektion	7%
Bronkit	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaryngit	5%
Undersökningar	
Minskat hemoglobin	6%
Metabolism och nutrition	
Hyperkalemi	5%
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelspasm	18%
Artralgi	15%

Organklassificering	Rituximab
Biverkning	(n=99)
Ryggsmärta	10%
Muskelsvaghet	5%
Muskuloskeletal smärta	5%
Smärta i extremiteter	5%
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	10%
Tremor	10%
Psykiska störningar	
Sömlöshet	14%
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	12%
Dyspné	11%
Epistaxis	11%
Nästäppa	6%
Hud och subkutan vävnad	
Acne	7%
Blodkärl	
Hypertension	12%
Blodvallning	5%

Utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR) i kliniska studier för granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit definierades som någon biverkan som inträffade inom 24 timmar efter en infusion och som av prövare ansågs vara infusionsrelaterad. Nittionio patienter behandlades med MabThera och 12% fick minst en IRR. Alla IRR var av CTC grad 1 eller 2. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var cytokinfrisättningssyndrom, blodvallning, halsirritation, och tremor. MabThera gavs i kombination med intravenösa glukokortikoider vilket kan minska incidensen och allvarlighetsgraden av dessa händelser.

Infektioner

Hos 99 patienter som behandlades med MabThera var den övergripande infektionsfrekvensen cirka 237 per 100 patientår (95% KI 197-285) vid 6 månaders primär endpoint. Infektionerna var huvudsakligen lindriga till måttliga och bestod främst av övre luftvägsinfektioner, herpes zoster och

urinvägsinfektioner. Frekvensen av allvarliga infektioner var cirka 25 per 100 patientår. Den vanligast rapporterade allvarliga infektionen i MabThera-gruppen var lunginflammation med en frekvens på 4%.

Maligniteter

Förekomsten av malignitet hos patienter som behandlades med MabThera i kliniska studier för granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit var 2,00 per 100 patientår vid studiens stängning (när sista patienten hade avslutat uppföljningsperioden). Baserat på standardiserade incidensförhållanden, förefaller förekomsten av maligniteter vara snarlik den som tidigare rapporterats hos patienter med ANCA-associerad vaskulit.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärtbiverkningar inträffade med en frekvens på ungefär 273 per 100 patientår (95% KI 149-470) vid 6 månaders primär endpoint. Förekomsten av allvarliga hjärtbiverkningar var 2,1 per 100 patientår (95% CI 3 -15). De vanligast rapporterade biverkningarna var takykardi (4%) och förmaksflimmer (3%) (se avsnitt 4.4).

Neurologiska händelser

Fall av PRES (Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats hos patienter med autoimmuna sjukdomar. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och ändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Hepatit B-reakivering

Ett fåtal fall av hepatit B-reakivering varav några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit som behandlats med MabThera efter marknadsintroduktion.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi (IgA, IgG eller IgM under nedre normalvärde) har observerats hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit som behandlats med MabThera. Vid 6 månader, i den aktivt kontrollerade, randomiserad, dubbelblinda, multicenter, non-inferiority studien hade 27%, 58% och 51% av patienterna i MabThera-gruppen med normala immunglobulinnivåer vid studiestart, låga IgA, IgG och IgM-nivåer jämfört med 25%, 50% och 46% i cyklofosamid-gruppen. Det fanns ingen ökad frekvens av det totala antalet infektioner eller allvarliga infektioner hos patienter med låga IgA, IgG eller IgM-nivåer.

Neutropeni

I den aktivt kontrollerade, randomiserade, dubbelblinda, multicenter, non-inferiority studien av MabThera vid granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit, utvecklade 24% av patienterna i MabThera-gruppen (en behandlingsomgång) och 23% av patienterna i cyklofosamid-gruppen, neutropeni av CTC grad 3 eller högre. Neutropeni förknippades inte med en observerad ökning av allvarlig infektion hos patienter behandlade med MabThera. Effekten av multipla MabThera-behandlingar på utvecklingen av neutropeni hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopiska polyangit har inte studerats i kliniska studier.

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet med doser högre än den godkända dosen av MabThera intravenös formulering är tillgängliga från kliniska studier på människa. Den högsta intravenösa dosen av MabThera som testats på människor hittills är 5000 mg (2250 mg/m²). Denna dos testades i en dosupptrappingsstudie hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Inga ytterligare säkerhetssignaler identifierades. Hos patienter som får en överdos bör infusionen omedelbart avbrytas och patienterna noga övervakas.

Fem fall av överdosering med MabThera har rapporterats efter marknadsintroduktion. Tre fall hade inga rapporterade biverkningar. De två fall av biverkningar som rapporterades var influensaliknande symtom efter en dos av 1,8 g rituximab och fatal andningssvikt efter en dos av 2 g rituximab.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska ämnen, monoklonala antikroppar, ATC-kod L01X C02

Rituximab binder specifikt till det transmembrana antigenet, CD20, ett icke glykosylerat fosfoprotein, lokaliserat på pre-B och mogna B-lymfocyter. Antigenet uttrycks på > 95 % av alla B-cells non-Hodgkins lymfom.

CD20 återfinns både på normala och maligna B-celler, men inte på hematopoietiska stamceller, pro-B-celler, normala plasmaceller eller annan normal vävnad. Detta antigen internaliseras inte vid antikroppsbindning och secernerar inte. CD20 cirkulerar inte i plasma som ett fritt antigen och konkurrerar således inte om antikroppsbindningen.

Fab-domänen hos rituximab binder till CD20 antigenet på B-lymfocyter och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys. Möjliga mekanismer för effektormedierad lys av celler inkluderar komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) som ett resultat av C1q-bindningen och antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) medierad av en eller flera Fc γ -receptorer på ytan av granulocyter, makrofager och NK-celler. Genom bindning till CD20 antigenet på B-lymfocyter har rituximab även visats inducera celledöd via apoptos.

Antalet perifera B-celler sjönk under normalvärdet efter att den första infusionen med MabThera fullföljts. Hos patienter behandlade för hematologiska maligniteter började B-cellsnivåerna att återhämta sig inom 6 månader efter avslutad behandling och generellt återgå till normala värden inom 12 månader efter avslutad behandling, även om det hos vissa patienter kan ta längre tid (upp till en median återhämtningstid på 23 månader efter induktionsbehandling). Hos patienter med reumatoid artrit observerades en omedelbar minskning av antalet B-celler i perifert blod efter två MabThera-infusioner à 1000 mg givna med 14 dagars intervall. Antalet B-celler i perifert blod började återkomma från vecka 24 och normalisering av B-cellsnivåerna observerades hos majoriteten av patienterna efter 40 veckor, oavsett om MabThera gavs som monoterapi eller i kombination med metotrexat. En liten andel patienter hade en förlängd perifer B-cellsdepletion som varade i 2 år eller längre efter sista dosen MabThera. Hos patienter med granulomatös polyangit eller mikroskopisk polyangit, minskade antalet perifera B-celler till <10 celler/ μ l efter två veckovisa infusioner av rituximab 375 mg/m², och låg kvar på den nivån hos de flesta patienter i upp till 6 månader. Majoriteten av patienterna (81 %) visade tecken på återkomst av B-celler med ett antal > 10 celler/ μ l vid månad 12, som ökade till 87 % av patienterna vid månad 18.

Follikulära lymfom

Monoterapi

Initial behandling, 1 dos per vecka i 4 veckor

I den pivotala studien deltog 166 patienter, med låggradigt eller follikulärt B-cells non-Hodgkins lymfom (NHL) som recidiverat eller varit kemoterapiresistent. Patienterna gavs MabThera 375 mg/m² kroppsytta som en intravenös infusion en gång per vecka i fyra veckor. Den totala responsfrekvensen (ORR) i intention-to-treat (ITT)- populationen var 48 % (95 % Konfidensintervall (CI) 41 % - 56 %), med 6% komplett respons- (CR) och 42 % partiell respons- (PR) frekvens. Mediantiden till progression (TTP) var 13,0 månader för patienter som svarade på behandlingen. I en undergruppsanalys var den totala responsfrekvensen högre hos patienter med de histologiska kategorierna IWF B, C och D jämfört med IWF A (58 % jämfört med 12 %), högre hos patienter vars största lesion var < 5 cm jämfört med > 7 cm vid störst diameter (53 % jämfört med 38 %), samt högre hos patienter med kemosensitivt återfall jämfört med kemoterapiresistent (definierad som responsduration < 3 månader) återfall (50 % jämfört med 22 %). Den totala responsfrekvensen hos patienter som tidigare behandlats med autolog benmärgstransplantation (ABMT) var 78 % jämfört med 43 % hos patienter utan ABMT. Varken ålder, kön, grad av lymfom, initial diagnos, närvaro eller frånvaro av stor tumörbörda, normal eller hög LDH eller närvaro av extranodal sjukdom hade en statistisk signifikant effekt (Fishers exakta test) på det kliniska svaret av MabThera. En statistisk signifikant korrelation noterades mellan responsfrekvenserna och benmärgsengagemang, 40 % av patienterna med benmärgsengagemang svarade jämfört med 59 % av patienterna utan benmärgsengagemang (p=0,0186). Denna skillnad bekräftades dock inte av en stegvis logistisk regressionsanalys i vilken följande faktorer identifierades som prognostiska faktorer: histologisk typ, bcl-2-positivitet före behandling, resistens mot senaste kemoterapi och stor tumörbörda ("bulky").

Initial behandling, 1 dos per vecka i 8 veckor

I en icke-kontrollerad multicenter-studie fick 37 patienter med recidiverat eller kemoterapiresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, 375 mg/m² MabThera som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt åtta veckor. Den totala responsfrekvensen var 57 % (95 % KI 41 % – 73 %; CR 14 %, PR 43 %) med en median-TTP på 19,4 månader (intervall 5,3 till 38,9 månader) för de patienter som svarade på behandlingen.

Initial behandling vid stor tumörbörda, 1 dos per vecka i 4 veckor

I poolade data från tre studier fick 39 patienter med recidiverat eller kemoterapiresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, med stor tumörbörda (enstaka lesion ≥ 10 cm i diameter), 375 mg/m² MabThera som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt fyra veckor. Den totala responsfrekvensen var 36 % (95 % KI 21 % – 51 %; CR 3 %, PR 33 %) med en median-TTP på 9,6 månader (intervall 4,5 till 26,8 månader) för de patienter som svarade på behandlingen.

Förnyad behandling, 1 dos per vecka i 4 veckor

I en icke-kontrollerad multicenter-studie deltog 58 patienter med recidiverat eller kemoterapiresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, och som hade uppnått ett objektiva kliniska svar vid en tidigare behandlingskur med MabThera. Dessa patienter fick MabThera, 375 mg/m² som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt fyra veckor. Tre av patienterna hade tidigare erhållit två kuror av MabThera och gavs därefter en tredje kur inom studien. Två patienter fick förnyad behandling två gånger i studien. För de 60 förnyade behandlingarna som studerades, var den totala responsfrekvensen 38 % (95 % KI 26 % – 51 %; 10 % CR 28 % PR) med en median-TTP på 17,8 månader (intervall 5,4 - 26,6) för de patienter som svarade på behandlingen. Detta framstår som fördelaktigt jämfört med den TTP som uppnåddes efter den första kuren av MabThera (12,4 månader).

Initial behandling, i kombination med kemoterapi

I en öppen randomiserad studie blev totalt 322 tidigare obehandlade patienter med follikulära lymfom randomiserade till behandling med antingen CVP (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² till

maximalt 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 cykler eller till behandling med MabThera 375 mg/m² i kombination med CVP (R-CVP). MabThera gavs dag 1 i varje behandlingscykel. Totalt 321 patienter (162 R-CVP, 159 CVP) erhöll behandling och analyserades avseende effekt. Mediantiden för uppföljning av patienterna var 53 månader. R-CVP gav en signifikant fördel jämfört med CVP avseende det primära effektmåttet, tid till behandlingssvikt (27 månader jämfört med 6,6 månader, p< 0,0001, log-rank test). Andelen patienter med ett tumorsvar (CR, CRu, PR) var signifikant högre (p< 0,0001 Chi-Square test) i R-CVP-gruppen (80,9 %) än i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP medförde en signifikant förlängning av tid till sjukdomsprogress eller död jämfört med CVP, 33,6 månader respektive 14,7 månader (p< 0,0001, log-rank test). Mediantiden för responsduration var 37,7 månader i R-CVP-gruppen och 13,5 månader i CVP-gruppen (p< 0,0001, log-rank test).

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna avseende överlevnad visade en signifikant klinisk skillnad (p=0,029, log-rank test stratifierad efter center): överlevnaden vid 53 månaders uppföljning var 80,9 % för patienterna i R-CVP-gruppen jämfört med 71,1 % för patienterna i CVP-gruppen.

Resultaten från tre andra randomiserade studier med MabThera i kombination med annan kemoterapibehandling än CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har också visat signifikanta förbättringar avseende responsfrekvens, tidsberoende parametrar liksom överlevnad. De huvudsakliga resultaten från alla fyra studierna finns summerade i tabell 4.

Tabell 4 Översikt över de huvudsakliga resultaten från fyra randomiserade fas III-studier som utvärderar fördelarna med MabThera och olika kemoterapibehandlingar vid follikulära lymfom

Studie	Behandling (n)	Medianuppföljning (månader)	ORR (%)	CR (%)	Median TTF/PFS/ EFS (månader)	OS (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 månader 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2,6 år Ej nådd p < 0,001	18 månader 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28,8 Ej nådd p < 0,0001	48 månader 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Ej nådd p < 0,0001	42 månader 84 91 p = 0,029

EFS – Händelsefri överlevnad

TTP – Tid till sjukdomsprogress eller död

PFS – Progressionsfri överlevnad

TTF – Tid till behandlingssvikt

OS – Överlevnad vid tidpunkten för analyserna

Underhållsbehandling

Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie fick 1193 patienter med tidigare obehandlat avancerat follikulärt lymfom induktionsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44) enligt läkarens val. Totalt svarade 1078 patienter på induktionsbehandlingen av vilka 1018 randomiserades till underhållsbehandling med MabThera (n=505) eller observation (n=513). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Underhållsbehandling med MabThera bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsytan givet varannan månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Efter en median observationstid på 25 månader från randomisering, resulterade underhållsbehandling med MabThera i kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring i primär effektvariabel, progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av prövaren, i jämförelse med observation av patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (Tabell 5).

Signifikant nytta av underhållsbehandling med MabThera sågs också för de sekundära effektvariablerna händelsefri överlevnad (EFS, event-free survival), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNLT), tid till nästa kemoterapibehandling (TNCT) samt responsfrekvens (ORR, overall response rate) (Tabell 5). Resultaten från den primära analysen bekräftades med längre uppföljning (median observationstid: 48 månader och 73 månader), de uppdaterade resultaten har lagts till i tabell 5 för att visa jämförelsen mellan uppföljningsperioderna på 25, 48 och 73 månader.

Tabell 5 Underhållsbehandlingsfas: översikt av effektresultat för MabThera respektive observation efter 73 månaders median observationstid (jämfört med resultaten av den primära analysen baserad på 25 månaders median observationstid och den uppdaterade analysen baserad på 48 månaders median observationstid)

	Observation N=513	MabThera N=505	Log-rank P värde	Riskreduktion
Primär effektvariabel				
PFS (median)	48,5 månader [48,4 månader] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
Sekundär effektvariabel				
EFS (median)	48,4 månader [47,6 månader] (37,8 månader)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (median)	NR [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (median)	71,0 månader [60,2 månader] (NR)	NR [NR] (NR)	<0,0001 [< 0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (median)	85,1 månader [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 [#] [< 0,0001 [#]] (< 0,0001 [#])	OR=2,43 [OR = 2,43] (OR = 2,33)
Komplett svarsfrekvens (CR/CRu)*	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [< 0,0001 [#]] (< 0,0001 [#])	OR=2,34 [OR = 2,34] (OR= 2,21)

*Vid slutet av underhållsbehandling/observation; # p-värden från Chi-2 test.

Medelvärden avser 73 månaders median observationstid, kursiva värden inom hakar avser 48 månaders median observationstid och värden inom parentes avser 25 månaders median observationstid (primär analys).

PFS: progressionsfri överlevnad; EFS: händelsefri överlevnad; OS: överlevnad; TNLT: tid till nästa anti-lymfombehandling; TNCT: tid till nästa kemoterapibehandling; ORR: responsfrekvens; NR; ej nåbar vid tidpunkt för klinisk cut-off; OR: odds ratio.

Underhållsbehandling med MabThera gav genomgående nytta i alla predefinierade testade subgrupper: kön (man, kvinna), ålder (<60 år, >= 60 år), FLIPI score (<=1, 2 eller >=3), induktionsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) och oberoende av kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR, CRu eller PR). Explorativa analyser av nyttan med underhållsbehandling visade mindre uttalad effekt hos äldre patienter (>70 år), dock var antalet mycket litet.

Relapserade/refraktära follikulära lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie randomiserades 465 patienter med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom i ett första steg till induktionsbehandling med antingen CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Totalt 334 patienter som uppnådde total eller partiell remission efter induktionsbehandlingen randomiserades i ett andra steg till MabThera underhållsbehandling (n=167) eller observation (n=167). MabThera underhållsbehandling bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsyta givet var tredje månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Den finala effektanalysen inkluderade alla patienter som randomiserades till båda delarna av studien. Efter en medianobservationstid på 31 månader för patienter som randomiserades till induktionsfasen, ökade R-CHOP signifikant behandlingsutfallet för patienterna med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom jämfört med CHOP (se Tabell 6).

Tabell 6 Induktionsfas: Översikt av effektresultaten för CHOP jämfört med R-CHOP (31 månaders medianobservationstid).

	CHOP	R-CHOP	p-värde	Riskreduktion ¹⁾
Primäreffekt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Estimatn beräknades som riskkvot.

²⁾ Sista tumörsvaret enligt bedömning av provaren. Det "primära" statistiska testet för "svar" var trendanalys av CR kontra PR kontra non-response (inget svar) ($p < 0,0001$)

Förkortningar: NA (not available) = inte tillgängligt; ORR (overall response rate) = responsfrekvens; CR (complete response) = komplett respons; PR (partial response) = partiell respons.

För patienter som randomiserades till studiens underhållsfas var mediantiden för observation 28 månader från randomisering till underhållsbehandling. Underhållsbehandling med MabThera ledde till kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar i primära effektvariabler, PFS, (tid från randomisering till underhållsbehandling till relaps, sjukdomsprogression eller död) vid jämförelse med enbart observation ($p < 0,0001$ log-rank test). Medianvärdet för PFS var 42,2 månader i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 14,3 månader i observationsgruppen. Användning av cox regressionsanalys visade att risken för sjukdomsprogression eller död reducerades med 61 % med MabThera underhållsbehandling jämfört med observation (95 % KI; 45 % -72 %). Kaplan-Meier-estimerad progressionsfri frekvens efter 12 månader var 78 % i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 57 % i observationsgruppen. En analys av överlevnad bekräftade den signifikanta nyttan med MabThera underhållsbehandling framför observation ($p=0,0039$ log-rank test). MabThera underhållsbehandling reducerade risken för död med 56 % (95 % KI; 22 % -75 %).

Tabell 7 Underhållsbehandlingsfas: Översikt av effektresultaten för MabThera jämfört med observation (28 månaders medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	Observation (n = 167)	MabThera (n=167)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Överlevnad	NR	NR	0,0039	56 %
Tid till ny lymfombehandling	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Sjukdomsfri överlevnad ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Subgruppsanalys 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) = inte uppnått; ^a: endast tillämpligt för patienter som får ett komplett respons.

Nyttan med MabThera underhållsbehandling bekräftades i alla subgrupper som analyserades, oavsett induktionsbehandling (CHOP eller R-CHOP) eller kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR eller PR) (tabell 7). MabThera underhållsbehandling förlängde signifikant medianvärdet för PFS hos patienter som svarade på CHOP induktionsbehandling (median PFS 37,5 månader jämfört med 11,6 månader, $p < 0,0001$) liksom hos dem som svarade på R-CHOP induktionsbehandling (median PFS 51,9 månader jämfört med 22,1 månader, $p < 0,0071$). Trots att subgrupperna var små, gav MabThera underhållsbehandling en signifikant fördel beträffande överlevnad för både patienter som svarade på CHOP och patienter som svarade på R-CHOP, även om en längre uppföljningsperiod krävs för att bekräfta denna observation.

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

I en randomiserad och öppen studie erhöll totalt 399 tidigare obehandlade äldre patienter (60-80 år) med diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom CHOP enligt standardbehandling (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² upp till ett maximum av 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 behandlingscykler, eller MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera administrerades under den första dagen av behandlingscykeln.

Den finala effektanalysen inkluderade samtliga randomiserade patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) och hade en mediantid för uppföljning på ca 31 månader. De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende sjukdomskaraktäristika och sjukdomsstatus vid studiestart. Den finala analysen bekräftade att R-CHOP-behandling medförde en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av händelsefri överlevnad (primär effektparameter; händelserna bestod av död, återfall eller progression av lymfom, eller insättning av ny antilymfombehandling) ($p = 0,0001$). Mediantiden för händelsefri överlevnad beräknad enligt Kaplan Meier var 35 månader för R-CHOP jämfört med 13 månader för CHOP, motsvarande en riskreduktion på 41 %. Vid 24 månader skattades överlevnaden till 68,2 % för R-CHOP jämfört med 57,4 % för CHOP. En uppföljande analys av överlevnad, gjord

vid en mediantid för uppföljning på 60 månader, bekräftade fördelen med R-CHOP jämfört med CHOP ($p=0,0071$), motsvarande en riskreduktion på 32 %.

Analysen av samtliga sekundära parametrar (responsfrekvenser, progressionsfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad, responsduration) bekräftade behandlingseffekten av R-CHOP jämfört med CHOP. Andelen komplett respons efter behandlingscykel 8 var 76,2 % i R-CHOP-gruppen och 62,4 % i CHOP-gruppen ($p=0,0028$). Risken för sjukdomsprogress reducerades med 46 % och risken för återfall med 51 %.

För samtliga patientundergrupper (kön, ålder, åldersjusterad IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, β_2 -mikroglobulin, LDH, albumin, B-symtom, stor tumörbörda ("bulky"), extranodala lokalisationer, benmärgsengagemang) var riskförhållandet för händelsefri överlevnad och överlevnad (vid en jämförelse av R-CHOP med CHOP) mindre än 0,83 respektive 0,95. Enligt åldersjusterad IPI förbättrade R-CHOP utfallet både för högrisk- och lågriskpatienter.

Kliniska laboratoriefynd

Av 67 patienter utvärderade avseende human anti-mus antikropp (HAMA), kunde ingen respons noteras. Av 356 patienter utvärderade avseende human anti-chimär antikropp (HACA) var 1,1 % (fyra patienter) positiva.

Kronisk lymfatisk leukemi

I två öppna randomiserade studier, randomiserades totalt 817 tidigare obehandlade patienter och 552 patienter med återfall/refraktär KLL till att antingen få FC-kemoterapi (fludarabin 25 mg/m^2 , cyklofosamid 250 mg/m^2 , dag 1-3) var 4:e vecka i 6 cykler eller MabThera i kombination med FC (R-FC). MabThera administreras med en dos på 375 mg/m^2 under den första cykeln en dag före kemoterapin och med en dos på 500 mg/m^2 dag 1 i varje efterföljande behandlingscykel. Patienter exkluderades från studien med återfall/refraktär KLL om de tidigare behandlats med monoklonala antikroppar, eller om de var refraktära (definierat som oförmåga att uppnå partiell remission under minst 6 månader) mot fludarabin eller någon nukleosidanalog. Totalt analyserades 810 patienter (403 R-FC, 407 FC) för effekt i studien för första linjens behandling (tabell 8a och tabell 8b) och 552 patienter (276 R-FC, 276 FC) i studien med återfall/refraktär KLL (tabell 9).

I studien för första linjens behandling, efter en medianobservationstid på 48,1 månader var mediantiden för progressionsfri överlevnad 55 månader i R-FC-gruppen och 33 månader i FC-gruppen ($p<0,0001$, log-rank test). Analysen av överlevnad visade en signifikant nytta med R-FC-behandling jämfört med enbart FC kemoterapi ($p=0,0319$, log-rank test) (tabell 8a). Nyttan i form av progressionsfri överlevnad observerades genomgående i de flesta patientsubgrupperna analyserade i enlighet med sjukdomsriskerna innan behandling (dvs Binet stadium A-C) (tabell 8b).

Tabell 8a Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Översikt av effektresultat för MabThera plus FC jämfört med enbart FC - 48,1 månaders medianobservationstid

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	FC (n = 409)	R-FC (n=408)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Överlevnad	NR	NR	0,0319	27 %
Händelsefri överlevnad	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Responstyp (CR, nPR eller PR)	72,6 %	85,81 %	<0,0001	n.a.
CR frekvens	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Responsduration*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid till ny behandling	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Responstyp och CR frekvens analyserades genom att använda Chi-square test NR (not reached): inte uppnått

n.a. (not applicable): inte applicerbart

*: bara applicerbart på patienter som uppnått CR, nPR, PR

** : bara applicerbart på patienter som uppnått CR;

Tabell 8b Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio för progressionsfri överlevnad enligt Binet stadium (ITT) – 48,1 månaders medianobservationstid

Progressionsfri överlevnad (PFS)	Antal patienter		Hazard Ratio (95 % KI)	p-värde (Wald test, inte justerat)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

KI: Konfidensintervall

I studien med återfall/refraktär KLL, var mediantid för progressionsfri överlevnad (primär effektvariabel) 30,6 månader i R-FC-gruppen och 20,6 månader i FC-gruppen (p=0,0002, log-rank test). Nyttan i form av progressionsfri överlevnad observerades i nästan alla patientundergrupper som analyserades enligt sjukdomsrisk vid studiestart. En liten men inte signifikant förbättring i överlevnad rapporterades i R-FC armen jämfört med FC-armen.

Tabell 9 Behandling av återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi – översikt över effektresultat för MabThera plus FC jämfört med FC i monoterapi (25,3 månader i medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	FC (n = 276)	R-FC (n=276)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Överlevnad	51,9	NR	0,2874	17 %
Händelsefri överlevnad	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responsfrekvens (CR, nPR eller PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR frekvens	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Responsduration*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid till ny KLL-behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Responsfrekvens och CR frekvens analyserades genom att använda Chi-square test.

*: bara applicerbar på patienter som uppnått CR, nPR, PR; NR (not reached): inte uppnått n.a. (not applicable): inte applicerbart

** : bara applicerbart på patienter som uppnått CR;

Resultat från andra stödjande studier där MabThera används i kombination med andra kemoterapiregimer (inklusive CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin och kladribin) för behandling av tidigare obehandlad KLL och/eller vid återfall/refraktär KLL har också visat hög total responsfrekvens med nytta i form av PFS-frekvens, om än med måttligt högre toxicitet (särskilt myelotoxicitet). Dessa studier stödjer användningen av MabThera med kemoterapi.

Data från cirka 180 patienter som tidigare behandlats med MabThera har visat klinisk nytta (inklusive CR) och styrker återbehandling med MabThera.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för MabThera för alla undergrupper av den pediatrika populationen för follikulärt lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Klinisk erfarenhet vid reumatoid artrit

Effekt och säkerhet av MabThera vid symtomlindring av reumatoid artrit hos patienter som har haft ett otillräckligt svar av TNF-hämmare visades i en pivotal randomiserad, kontrollerad, dubbelblind multicenterstudie (Studie 1).

Studie 1 utvärderade 517 patienter som hade fått otillräckligt svar eller var intoleranta mot en eller flera behandlingar med TNF-hämmare. Deltagande patienter hade aktiv reumatoid artrit enligt kriterierna från American College of Rheumatology (ACR). MabThera administrerades som två intravenösa infusioner med 15 dagars mellanrum. Patienterna fick 2 x 1000 mg MabThera som intravenös infusion eller placebo i kombination med metotrexat. Samtliga patienter fick samtidig behandling med 60 mg peroralt prednisolon dag 2-7 och 30 mg dag 8-14 efter första infusionen. Den primära effektparametern var andelen patienter som fick ett ACR20 svar efter 24 veckor. Patienterna följdes längre än 24 veckor för långtidsuppföljning av effektvariabler, inklusive radiologisk utvärdering efter 56 veckor och efter 104 veckor. Under denna tidsperiod fick 81 % av patienterna

som ursprungligen ingick i placebo-gruppen, behandling med MabThera mellan vecka 24 och 56 i en öppen uppföljningsstudie.

Studier av MabThera hos patienter med tidig reumatoid artrit (patienter tidigare obehandlade med metotrexat) och patienter med otillräckligt svar mot metotrexat och som ännu inte behandlats med TNF-alfa hämmare har uppnått det primära effektmåttet. MabThera är inte indikerat för dessa patienter då säkerhetsdata från långtidsbehandling med MabThera är otillräckliga, i synnerhet gällande risken för utveckling av maligniteter och PML.

Utfall i sjukdomsaktivitet

MabThera i kombination med metotrexat ökade signifikant andelen patienter som uppnådde minst en 20 % -ig förbättring av ACR-svar jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (Tabell 10). I samtliga studier var fördelarna med behandling liknande hos patienter oavsett ålder, kön, kroppsytta, etnicitet, antal tidigare behandlingar och sjukdomsstatus.

Kliniskt och statistiskt signifikant förbättring noterades också för alla individuella komponenter av ACR-svar (antal ömma och antal svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning, patientens hälsobedömning enligt frågeformuläret HAQ, smärtbedömning och C-Reaktivt Protein (mg/dl)).

Tabell 10 Kliniska resultat vid primärt effektmått studie 1 (ITT population)

	Resultat†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2x1000 mg)
Studie 1		n= 201	n= 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12%)***
	EULAR svar (Bra/Måttligt)	44 (22%)	193 (65%)***
	Genomsnittlig ändring i DAS28	-0,34	-1,83***

†Resultat vid vecka 24

Signifikant skillnad jämfört mot placebo + MTX vid tidpunkten för primär endpoint ***p≤0.0001

I samtliga studier hade patienter som behandlades med MabThera i kombination med metotrexat en signifikant större reduktion i sjukdomsaktivitet (DAS28) än patienter som behandlades med enbart metotrexat (Tabell 9). I likhet erhöles ett måttligt till bra svar enligt European League Against Rheumatism (EULAR) av signifikant fler MabThera + metotrexat-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlades enbart med metotrexat (Tabell 10).

Radiologiskt svar

Strukturell leddestruktion utvärderades radiologiskt, och redovisades som förändring i modifierat total "Sharp Score"(mTSS) och dess komponenter erosions-"score" samt minskning av ledspalt (joint space narrowing score).

I studie 1, som genomfördes hos patienter med otillräckligt svar eller intolerans mot en eller flera TNF-hämmare, uppvisades signifikant mindre radiologisk progression hos patienter som behandlades med MabThera i kombination med metotrexat än hos patienter som ursprungligen enbart fick metotrexat i 56 veckor. Av de patienter som ursprungligen enbart behandlades med metotrexat erhöles 81 % MabThera antingen som "rescue"-medicinering mellan vecka 16-24 eller före vecka 56 i uppföljningsstudien. Trots detta hade en högre andel patienter som fick den ursprungliga behandlingen MabThera/metotrexat ingen progression av erosionen under 56 veckor (Tabell 11).

Tabell 11 Radiologiskt utfall vid 1 år (mITT population)

	Placebo+ metotrexat	MabThera+metotrexat 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Genomsnittlig ändring från baseline:		
Modifierad "Total Sharp score"	2,30	1,01*
Erosions-"score"	1,32	0,60*
Minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score)	0,98	0,41**
Andel patienter utan radiologisk förändring	46%	53%, NS
Andel patienter utan förändring av erosion	52%	60%*, NS

150 patienter ursprungligen randomiserade till placebo + MTX i Studie 1 fick minst en behandling av RTX + MTX inom ett år.

* p < 0,05. ** p < 0,001. Förkortning: NS = ej signifikant (non significant).

Hämning av leddestruktion observerades också under lång tid. Radiologisk analys vid 2 år i Studie 1 visade signifikant reducerad progression av strukturell leddestruktion hos patienter behandlade med MabThera i kombination med metotrexat jämfört med enbart metotrexat samt en signifikant högre andel patienter utan progression av leddestruktion efter 2 år.

Utfall av fysisk funktion och livskvalitet

Signifikanta förbättringar i fysisk funktion mätt med HAQ-DI och trötthet (FACIT-Fatigue) observerades hos patienter behandlade med MabThera jämfört med patienter behandlade med enbart metotrexat. Andelen MabThera-behandlade patienter som visade tydliga förbättringar (MCID) i HAQ-DI (definierat som en individuell minskning på >0,22) var också större jämfört med patienter som endast behandlades med metotrexat (Tabell 12).

Signifikant förbättring i hälsorelaterad livskvalitet visades genom signifikant förbättring i både "Physical Health Score" (PHS) och "Mental health score" (MHS) av SF-36. Dessutom uppnådde en signifikant högre andel patienter MDIC för dessa värden (Tabell 12).

Tabell 12 Fysisk funktion och livskvalitet vid vecka 24 i Studie 1

Utfall†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Genomsnittlig ändring i HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Genomsnittlig ändring i FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Genomsnittlig ändring i SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Genomsnittlig ändring i SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

†Utfall vid vecka 24

Signifikant skiljt från placebo vid tiden för primär endpoint: *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

Effekt hos autoantikropps-seropositiva patienter (RF och/eller anti-CCP antikroppar)

Patienter seropositiva för reumatoid faktor (RF) och/eller anti-Cyklisk Citrullinerad Peptid (anti-CCP antikroppar) som behandlades med MabThera i kombination med metotrexat visade ökat svar jämfört med patienter negativa för båda.

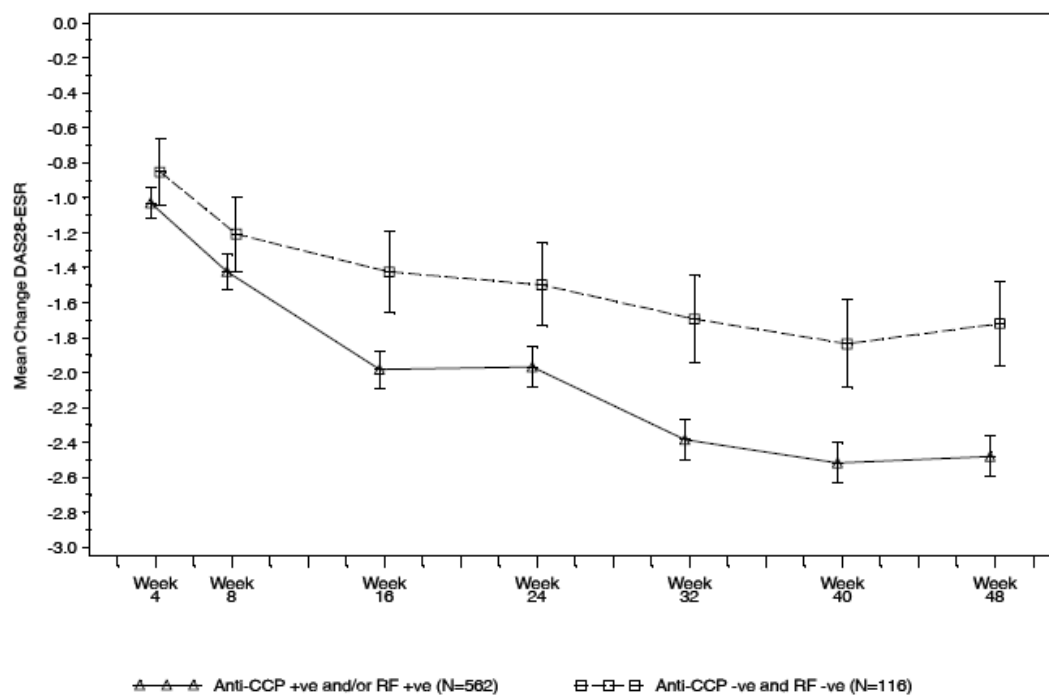
Effekten hos MabThera-behandlade patienter analyserades utifrån autoantikroppstatus före behandlingsstart. Vid vecka 24 hade patienter som var seropositiva för RF och/eller anti-CCP antikroppar vid behandlingens påbörjande signifikant ökad möjlighet att uppnå ACR20 och 50 jämfört med seronegativa patienter ($p=0,0312$ och $p=0,0096$) (Tabell 13). Samma resultat uppnåddes vid vecka 48, då autoantikropps-seropositivitet signifikant ökade sannolikheten att nå ACR70. Vid vecka 48 var det 2-3 gånger mer sannolikt att seropositiva patienter uppnådde ACR svar jämfört med seronegativa patienter. Seropositiva patienter hade också signifikant större minskning i DAS28-ESR jämfört med seronegativa patienter (Bild 1).

Tabell 13 Sammanfattning av effekt baserad på ursprunglig autoantikroppstatus

	Vecka 24		Vecka 48	
	Seropositiva (n=514)	Seronegativa (n=106)	Seropositiva (n=506)	Seronegativa (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 Respons (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Genomsnittlig ändring i DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Signifikansnivåerna definierades som * $p<0,05$, ** $p<0,001$, *** $p<0,0001$

Bild 1: Förändring av DAS28-ESR baserat på ursprunglig autoantikroppstatus

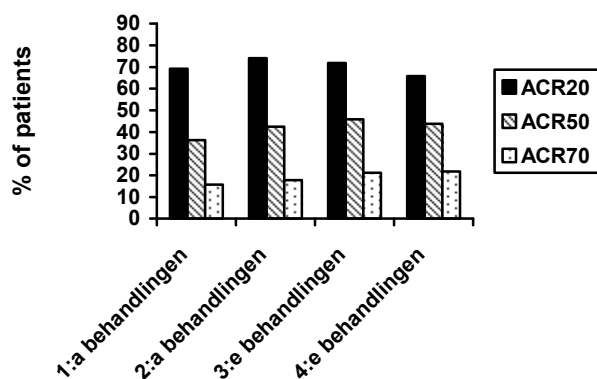


Långtidseffekt vid upprepade behandlingsomgångar

Behandling med MabThera i kombination med metotrexat vid upprepade behandlingsomgångar resulterade i varaktiga förbättringar av kliniska tecken och symtom av RA, mätt som ACR, DAS28-ESR och EULAR svar, vilket visades i alla studerade patientgrupper (Bild 2). Varaktig förbättring i

fysisk funktion mätt med HAQ-DI och andelen patienter som uppnådde MCID för HAQ-DI observerades.

Bild 2: ACR respons för 4 behandlingsomgångar (24 veckor efter varje behandlingsomgång, mätt för varje patient vid varje besök) hos patienter som har haft ett otillräckligt svar av TNF-hämmare (n=146)



Kliniska laboratoriefynd

Totalt testade 392/3095 (12,7 %) av patienterna med reumatoid artrit positivt för HACA i kliniska studier efter behandling med MabThera. Uppkomsten av HACA förknippades inte med klinisk försämring eller med en ökad risk för reaktioner mot efterföljande infusioner hos majoriteten av patienterna. Förekomst av HACA kan förknippas med förvärrade infusionsreaktioner eller allergiska reaktioner efter den andra infusionen av efterföljande behandlingsomgångar.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för MabThera för alla undergrupper av den pediatrika populationen med autoimmun artrit. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Klinisk erfarenhet av granulomatos med polyangit (Wegeners) och mikroskopisk polyangit

Totalt 197 patienter i åldern 15 år eller äldre med allvarlig aktiv granulomatos med polyangit (75%) och mikroskopisk polyangit (24%) rekryterades och behandlades i en randomiserad, dubbelblind, multicenter, non-inferiority-studie med aktiv komparator.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen oralt cyklofosamid dagligen (2mg/kg/dag) under 3-6 månader eller MabThera (375 mg/m²) en gång i veckan under 4 veckor. Samtliga patienter i cyklofosamid-armen fick underhållsbehandling med azatioprin under uppföljningen. Patienter i båda armarna fick 1000 mg intravenöst metylprednisolon (eller annan likvärdig dos glukokortikoid) per dag under 1 till 3 dagar, följt av prednison peroralt (1 mg/kg/dag, högst 80 mg/dag). Nedtrappning av prednison skulle vara avslutad efter 6 månader från studiebehandlings början.

Det primära effektmåttet var att uppnå fullständig remission vid 6 månader definierat som 0 på Birmingham Vasculitis Activity Score för Wegeners granulomatos (BVAS/WG), och utan behandling med glukokortikoider. Den pre-specifierade non-inferiority gränsen för skillnad i behandling var 20%. Studien visade non-inferiority för MabThera jämfört med cyklofosamid för fullständig remission vid 6 månader (tabell 14).

Effekt observerades både för patienter med nyligen diagnostiserad sjukdom och för patienter med recidiverande sjukdom (tabell 15).

Tabell 14 Andel av patienter som uppnådde fullständig remission vid 6 månader (Intent-to-Treat population *)

	MabThera (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Behandlingsskillnad (MabThera- Cyklofosfamid)
Andel (procent)	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b KI (-3,2%, 24,3%) ^a
KI = konfidensintervall. * Worst case imputering a Non-inferiority påvisades eftersom den undre gränsen (-3,2%) var högre än den förutbestämda non-inferiority marginalen (-20%). b Den 95,1% konfidensnivån speglar en ytterligare 0,001 alfa för att ta hänsyn till en interimanalys av effekt.			

Tabell 15 Fullständig remission vid 6 månader per sjukdomsstatus

	MabThera	Cyklofosfamid	Skillnad (KI 95%)
Alla patienter	n=99	n=98	
Nydiagnosticerade	n=48	n=48	
Recidiverade	n=51	n=50	
Fullständig remission			
Alla patienter	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Nydiagnosticerade	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6, 15,3)
Recidiverade	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

Worst case imputering används för patienter med saknade data

Fullständig remission vid 12 och 18 månader

I MabThera-gruppen uppnådde 48% av patienterna fullständig remission vid 12 månader, och 39% av patienterna uppnådde fullständig remission vid 18 månader. Hos patienter som behandlades med cyklofosfamid (följt av azatioprin för att bibehålla fullständig remission), uppnådde 39% av patienterna fullständig remission vid 12 månader och 33% av patienterna uppnådde fullständig remission vid 18 månader. Från månad 12 till månad 18 observerades 8 recidiv i MabThera-gruppen jämfört med fyra i cyklofosfamid-gruppen.

Återbehandling med MabThera

Baserat på prövarnas bedömning fick 15 patienter en andra behandlingsomgång med MabThera för behandling av recidiv som inträffade mellan 6 och 18 månader efter den första behandlingsomgången med MabThera. Begränsade data från föreliggande studie utesluter slutsatser om effekten av upprepade behandlingar med MabThera hos patienter med granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit.

Fortsatt immunosuppressiv behandling kan vara särskilt lämplig för patienter med risk för recidiv (dvs med en tidigare historia av skov och granulomatos med polyangit, eller patienter med återkomst av B-lymfocyter utöver PR3-ANCA vid uppföljning). När remission med MabThera har uppnåtts, kan fortsatt immunosuppressiv behandling övervägas för att förhindra recidiv. Effekt och säkerhet av MabThera vid underhållsbehandling har inte fastställts.

Laboratoriesvar

Totalt testades 23/99 (23%) patienter som fick MabThera i studien, positivt för humana anti-chimära antikroppar (HACA) vid 18 månader. Ingen av de 99 patienter som fick MabThera var HACA-positiva vid screening. Den kliniska relevansen av HACA-bildning i MabThera-behandlade patienter är oklar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Non-Hodgkins lymfom

Baserat på data från en populationsfarmakokinetisk analys av 298 patienter med NHL som fick enstaka eller upprepade infusioner av MabThera som enda läkemedel eller i kombination med CHOP-behandling (använda MabThera-doser varierade från 100-500 mg/m²) var de typiska populationsestimaten av ospecifikt clearance (CL₁), specifikt clearance (CL₂) troligen påverkade av B-cells eller tumörbörda, och central kompartments distributionsvolym (V₁) 0,14 l/dag, 0,59 l/dag, respektive 2,7 l. Uppskattad median terminal eliminationshalveringstid för MabThera var 22 dagar (intervall, 6,1 till 52 dagar). Baseline-värdet för antal CD19-positiva celler och storleken på mätbara tumörlesjoner bidrog delvis till variabiliteten i CL₂ för MabThera i data från 161 patienter som fick 375 mg/m² som en intravenös infusion en gång per vecka i sammanlagt 4 veckor. Patienter med högre antal CD19-positiva celler eller tumörlesjoner hade ett högre CL₂. Däremot kvarstod en stor andel av den interindividuella variabiliteten för CL₂ efter korrigering för antal CD19-positiva celler och storlek av tumörlesion. V₁ varierade med kroppsytan (=body surface area, BSA) och CHOP-behandling. Variabiliteten i V₁ (27,1 % och 19,0 %) påverkades till relativt liten grad av intervallet i BSA (1,53 till 2,32 m²) respektive samtidig CHOP-behandling. Ålder, kön, ras och "WHO performance status" hade ingen effekt på farmakokinetiken för MabThera. Denna analys tyder på att dosjustering av MabThera med någon av de testade covariaterna inte förväntas medföra en meningsfull reduktion av dess farmakokinetiska variabilitet.

MabThera administrerats som en intravenös infusion med en dos av 375 mg/m² en gång per vecka i 4 veckor till 203 patienter med NHL som inte tidigare behandlats med MabThera, gav ett medelvärde för C_{max} efter den fjärde infusionen på 486 µg/ml (intervall 77,5 till 996,6 µg/ml). Rituximab detekterades i serum hos patienter 3 – 6 månader efter det att senaste behandlingen avslutats.

Vid administrering av MabThera med dosen 375 mg/m² som en intravenös infusion en gång per vecka i 8 veckor till 37 patienter med NHL ökade medelvärdet för C_{max} efter varje infusion och sträckte sig från ett medelvärde på 243 µg/ml (intervall 16 – 582 µg/ml) efter den första infusionen till 550 µg/ml (intervall 171 – 1 177 µg/ml) efter den åttonde infusionen.

Den farmakokinetiska profilen för MabThera då det administrerades som 6 infusioner om 375 mg/m² i kombination med 6 cykler CHOP kemoterapi var jämförbar med den som sågs då enbart MabThera gavs.

Kronisk lymfatisk leukemi

MabThera administrerades som en intravenös infusion med en första cykeldos på 375 mg/m² ökad till 500 mg/m² i varje efterföljande cykel i 5 doser i kombination med fludarabin och cyklofosamid hos KLL-patienter. Medelvärde av C_{max} (n=15) var 408 µg/ml (intervall, 97-764 µg/ml) efter den femte 500 mg/m² infusionen och medelvärdet för den terminala halveringstiden var 32 dagar (intervall, 14-62 dagar).

Reumatoid artrit

Efter två intravenösa infusioner av MabThera med doseringen 1000 mg med två veckors mellanrum, var medelvärdet för den terminala halveringstiden 20,8 dagar (intervall 8,58-35,9 dagar), medelvärdet för systemiskt clearance var 0,23 l/dag (intervall 0,091 till 0,67 l/dag), och medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state var 4,6 l (intervall 1,7 till 7,51 l). Populationsfarmakokinetisk analys av samma data gav liknande medelvärden för systemiskt clearance och halveringstid; 0,26 l/dag respektive 20,4 dagar. Populationsfarmakokinetisk analys visade att kroppsytan och kön var de mest signifikanta kovariaterna som förklarar inter-individuell variabilitet i de farmakokinetiska parametrarna. Efter anpassning för kroppsytan hade män en större distributionsvolym och ett snabbare clearance än kvinnor. Denna könsrelaterade farmakokinetiska skillnad anses inte vara kliniskt relevant och ingen dosjustering krävs. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Rituximabs farmakokinetik utvärderades efter två intravenösa doser av 500 mg och 1000 mg vid dag 1 och 15 i fyra studier. I samtliga studier var rituximabs farmakokinetik dosproportionerlig inom det begränsade dosintervall som studerades. Medelvärdet för C_{max} för rituximab i serum efter första infusionen varierade mellan 157 och 171 µg/ml för dosen 2 x 500 mg respektive mellan 298 och 341 µg/ml för dosen 2 x 1000 mg. Efter den andra infusionen varierade medelvärdet för C_{max} mellan 183 och 198 µg/ml för dosen 2 x 500 mg respektive mellan 355 och 404 µg/ml för dosen 2 x 1000 mg. Medelvärdet för den terminala eliminationshalveringstiden varierade mellan 15 och 16 dagar för dosgruppen 2 x 500 mg respektive mellan 17 och 21 dagar för dosgruppen 2 x 1000 mg. Medelvärdet för C_{max} var 16 till 19% högre efter andra infusionen jämfört med första infusionen för båda doserna.

Rituximabs farmakokinetik utvärderades efter två intravenösa doser av 500 mg och 1000 mg vid andra behandlingsomgången. Medelvärdet för C_{max} för rituximab i serum efter första infusionen varierade mellan 170 och 175 µg/ml för dosen 2 x 500 mg respektive mellan 317 och 370 µg/ml för dosen 2 x 1000 mg. Efter den andra infusionen var medelvärdet för C_{max} 207 µg/mL för dosen 2 x 500 mg respektive varierade mellan 377 och 386 µg/ml för dosen 2 x 1000 mg. Medelvärdet för den terminala eliminationshalveringstiden efter den andra infusionen efter andra behandlingsomgången var 19 dagar för dosen 2 x 500 mg respektive 21 till 22 dagar för dosen 2 x 1000 mg. Farmakokinetiska parametrar för rituximab var jämförbara över de två behandlingsomgångarna.

De farmakokinetiska (PK) parametrarna hos populationen med otillräckligt svar på TNF-hämmare som fick samma doseringsregim (2 x 1000 mg, IV med 2 veckors mellanrum) var jämförbara med ett medelvärde för maximal serumkoncentration på 369 µg/ml och ett medelvärde för terminal halveringstid på 19,2 dagar.

Granulomatös med polyangit och mikroskopisk polyangit

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av data från 97 patienter med granulomatös med polyangit och mikroskopisk polyangit som fick 375 mg/m² MabThera en gång per vecka i fyra veckor, var det beräknade medianvärdet för den terminala eliminationshalveringstiden 23 dagar (intervall 9 till 49 dagar). Genomsnittlig clearance och distributionsvolym för rituximab var 0,313 l/dag (intervall 0,116 till 0,726 l/dag) respektive 4,50 l (intervall 2,25 till 7,39 l). De farmakokinetiska parametrarna för rituximab hos dessa patienter verkar snarlika de som observerats hos patienter med reumatoid artrit.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rituximab har visat sig ha hög specificitet för CD20 antigenet på B-celler. Toxicitetsstudier hos Cynomolgusapor har inte visat några andra effekter förutom den förväntade farmakologiska elimineringen av B-celler i perifert blod och lymfatisk vävnad.

Utvecklingstoxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor i doser upp till 100 mg/kg (behandling på gestationsdag 20-50) och visade inga tecken på toxicitet hos fostret förorsakat av rituximab. Däremot har farmakologiskt dosberoende låga nivåer av B-celler i de lymfoida organen observerats hos fostret, som kvarstod postnalt och följdes av en minskning av IgG-nivåer i de nyfödda djuren som berördes. Antalet B-celler återgick till det normala hos dessa djur inom 6 månader efter födseln och äventyrade inte reaktionen vid vaccinering.

Standardtester för att undersöka mutageniteten har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. Inga långtidsstudier på djur har utförts för att fastställa karcinogeniteten hos rituximab. Specifika studier för att fastställa effekten av rituximab på fertilitet har inte utförts. I allmänna toxicitetsstudier hos cynomolgusapor observerades inga skadliga effekter på fortplantningsorganen hos hanar eller honor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumklorid
Natriumhydroxid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen inkompatibilitet har observerats med MabThera och polyvinylklorid- eller polyetylenpåsar eller infusionsset.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
30 månader

Utspädd lösning

Utspädd MabThera är fysikaliskt och kemiskt stabil i 24 timmar vid 2 °C – 8 °C och därefter i 12 timmar i rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall den utspädda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaring innan administrering användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, såvida spädningen inte har skett i en kontrollerad och aseptisk miljö.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av klart typ I-glas med butylgummipropp som innehåller 500 mg rituximab i 50 ml. Förpackning med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MabThera tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, pyrogenfria, injektionsflaskor för engångsbruk.

Drag upp erforderlig mängd MabThera aseptiskt och späd till önskad koncentration, mellan 1-4 mg/ml rituximab, genom tillsats till en infusionspåse innehållande steril pyrogenfri 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 5 % D-glukoslösning. För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen. Försiktighet ska iakttas så att steriliteten hos den utspädda lösningen bibehålls. Eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska ämnen måste beredningen utföras aseptiskt. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2 juni 1998
Datum för förnyat godkännande: 2 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabThera 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 120 mg rituximab.

En injektionsflaska innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Rituximab är en genetiskt framställd chimär mus/human monoklonal antikropp som består av ett glykosylerat immunglobulin med humana IgG1 konstanta regioner och murina variabla regioner av de lätta och tunga kedjorna. Antikroppen produceras av mammalie- (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renas med affinitetskromatografi och jonbytare, samt specifik viral inaktivering och reningssteg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar till opalescent, färglös till svagt guldfärgad vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabThera är indicerat för vuxna med Non-Hodgkins lymfom (NHL):

MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi.

Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling.

MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom i kombination med CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon).

4.2 Dosering och administreringsätt

MabThera ska administreras under noggrann övervakning av erfaren sjukvårdspersonal och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning (se avsnitt 4.4)

Premedicinering bestående av ett antipyretikum och ett antihistaminläkemedel, t ex. paracetamol och difenhydramin, bör alltid administreras före varje administrering med MabThera.

Premedicinering med glukokortikoider bör övervägas om MabThera inte ges i kombination med glukokortikoidinnehållande kemoterapi för behandling av non-Hodgkins lymfom.

Dosering

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering som används för vuxna patienter är en subkutan injektion med en fast dos på 1400 mg oavsett patientens kroppsytta.

Innan behandling med MabThera subkutana injektioner inleds, måste alla patienter alltid först ha fått en fullständig dos av MabThera givet som intravenös infusion med MabThera intravenös formulering (se avsnitt 4.4).

Om patienterna inte fick en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion innan övergången till subkutan administrering, ska patienterna under de efterföljande behandlingscyklerna fortsätta med MabThera intravenös formulering till dess att en fullständig intravenös dos framgångsrikt har kunnat ges.

Byte till MabThera subkutan formulering kan därför endast ske inför den andra eller efterföljande behandlingscykler.

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan formulering) och styrka ges till patienten såsom förskrivet.

MabThera subkutan formulering är inte avsett för intravenös administrering och ska enbart ges via subkutan injektion. Styrkan 1400 mg är enbart avsedd för subkutan injektion vid Non-Hodgkins lymfom (NHL).

Folikulära non-Hodgkins lymfom

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av MabThera givet i kombination med kemoterapi för induktionsbehandling av tidigare obehandlade patienter eller patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom är: en första behandlingscykel med MabThera intravenös formulering 375 mg/m² kroppsytta, följt av behandlingscykler med MabThera subkutan formulering som injiceras med en fast dos på 1400 mg per behandlingscykel under upp till 8 behandlingscykler.

MabThera bör ges dag 1 i varje behandlingscykel efter administrering av glukokortikoidkomponenten i kemoterapin, om möjligt.

Underhållsbehandling

- Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering givet som underhållsbehandling till patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 1400 mg givet en gång varannan månad (med start två månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år.

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering givet som underhållsbehandling till patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 1400 mg givet en gång var tredje månad (med start tre månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år.

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

MabThera ska användas i kombination med CHOP. Den rekommenderade dosen är: Första behandlingscykeln, MabThera intravenöst: 375 mg/m² kroppsytta följt av behandlingscykler med MabThera subkutan formulering som injiceras med en fast dos på 1400 mg per behandlingscykel. Totalt: 8 cykler.

MabThera ges på dag 1 i varje behandlingscykel efter intravenös infusion av glukokortikoidkomponenten i CHOP.

Säkerhet och effekt av MabThera har ej visats i kombination med annan kemoterapi vid diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom.

Dosjusteringar under behandling

Ingen dosjustering av MabThera rekommenderas. När MabThera ges i kombination med kemoterapi, bör standardiserade dosjusteringar för de kemoterapeutiska läkemedlen tillämpas (se avsnitt 4.8).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av MabThera hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter (> 65 år).

Administreringsätt

Subkutana injektioner:

MabThera 1400 mg subkutan formulering ska endast ges som subkutan injektion, under ca 5 minuter. Den subkutana injektionsnålen får endast fästas på sprutan omedelbart före administrering för att undvika en potentiell tilltäppning av kanylen.

MabThera subkutan formulering ska injiceras subkutant i bukväggen men aldrig i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.

Inga data finns tillgängliga på huruvida man kan utföra injektionen på andra ställen på kroppen, därför ska injektionerna begränsas till bukväggen.

Under behandlingsomgången med MabThera subkutan formulering, bör andra läkemedel för subkutan administrering helst ges på andra områden.

Om en injektion avbryts kan den om lämpligt återupptas på samma eller ett annat ställe.

Intravenös infusion:

För information om doseringsanvisningar och administreringsätt för MabThera 100 mg och 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, hänvisas till deras respektive produktresuméer (SPC).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, hyaluronidas eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Den information som lämnas i avsnitt 4.4 avser användning av MabThera subkutan formulering på de godkända indikationerna dvs *Behandling av non-Hodgkins lymfom (styrka 1400 mg) och Behandling*

av kronisk lymfatisk leukemi (styrka 1600 mg). För information om de övriga indikationerna, hänvisas till produktresuméerna (SPC) för MabThera intravenös formulering.

Användning av MabThera subkutan formulering som monoterapi till patienter med stadium III-IV follikulära lymfom, som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi, kan inte rekommenderas eftersom säkerheten för veckovis subkutan administrering inte har fastställts.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Användning av MabThera kan associeras med en ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienter måste övervakas med regelbundna intervaller för nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML. Om PML misstänks, måste fortsatt behandling avbrytas till dess att PML har uteslutits. Läkaren ska utvärdera patienten för att avgöra om symtomen visar på neurologisk nedsättning, och om så är fallet, om dessa symtom möjligen skulle kunna tyda på PML. Konsultation med en neurolog bör övervägas om det är kliniskt indicerat.

Om det finns några tvivel ska ytterligare utredning inklusive MRI företrädesvis med kontrast, CSF-test för JC-virus DNA och upprepade neurologiska utredningar, övervägas.

Läkaren ska vara särskilt observant på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker själv (t ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom). Patienter ska också få rådet att informera sin partner eller vårdgivare om sin behandling eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte själv är medveten om.

Om en patient utvecklar PML måste behandling med MabThera sättas ut permanent.

Efter återställande av immunsystemet hos immunförsvagade patienter med PML har stabilisering eller förbättring setts. Det är fortfarande okänt om tidig upptäckt av PML och avbruten MabThera-behandling kan leda till liknande stabilisering eller förbättring.

Infusions-/administrationsrelaterade reaktioner

MabThera associeras med infusions-/administrationsrelaterade reaktioner, vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Cytokinfrisättningsyndrom kan kliniskt sett vara svårskiljbara från akuta överkänslighetsreaktioner.

Dessa reaktioner som inkluderar cytokinfrisättningsyndrom, tumörlyssyndrom och anafylaktiska och överkänslighetsreaktioner, beskrivs nedan. De är inte specifikt relaterade till administrerings sättet av MabThera och kan observeras med båda formuleringarna.

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång har rapporterats efter marknadsintroduktionen av den intravenösa formuleringen av MabThera, vilka inträder från 30 minuter till 2 timmar efter start av den första intravenösa infusionen med MabThera. Dessa reaktioner kännetecknades av pulmonella händelser och i vissa fall ingick snabb tumörlys och tecken på tumörlyssyndrom i tillägg till feber, frossa, stelhet, hypotension, urtikaria, angioödem och andra symtom (se avsnitt 4.8).

Allvarligt cytokinfrisättningsyndrom karakteriseras av svår dyspné ofta förenad med bronkospasm och hypoxi. Dessutom förekommer feber, frossa, stelhet, urtikaria och angioödem. Syndromet kan uppvisa tecken på tumörlyssyndrom såsom hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperfosfatemi, akut njurinsufficiens och laktatdehydrogenas (LDH)-stegring och kan vara associerat med akut andningsinsufficiens och död. Med den akuta respiratoriska svikten kan pulmonella lunginfiltrat eller ödem förekomma (fynd vid lungröntgen). Syndromet uppkommer vanligen inom en till två timmar efter att första infusionen påbörjats. Patienter med känd lunginsufficiens eller med tumörinfiltrat i lungorna kan löpa större risk och ska behandlas med stor försiktighet. Infusionen ska omedelbart avbrytas om patienten utvecklar symtom på svår cytokinfrisättning (se avsnitt 4.2) och ges optimal

symtomatisk behandling. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring av tillståndet ska dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörlyssyndrom och lunginfiltrat försvunnit eller uteslutits. Det är ovanligt att upprepade behandling av patienter, vars reaktioner helt gått tillbaka, på nytt gett upphov till allvarligt cytokinfrisättningssyndrom.

Patienter med stor tumörbörda eller ett stort antal ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulerande maligna celler, vilka kan löpa större risk för utveckling av särskilt allvarligt cytokinfrisättningssyndrom, bör behandlas med yttersta försiktighet. Dessa patienter måste övervakas mycket noggrant under den första infusionen. För dessa patienter bör man överväga en reducerad infusionshastighet under den första infusionen eller en delad dosering under två dygn under den första cykeln och de efterföljande cyklerna om antalet lymfocyter fortfarande är $>25 \times 10^9/l$.

Anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter intravenös administrering av proteiner till patienter. Typiskt för dessa reaktioner är att de, i motsats till cytokinfrisättningssyndromet, inträffar inom några minuter efter det att infusionen påbörjats. Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner, som t ex. epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, ska finnas tillgängliga för akut insättande i händelse av en allergisk reaktion orsakad av MabThera. Kliniska tecken på anafylaxi kan likna de vid ett cytokinfrisättningssyndrom (se ovan). Reaktioner som hänför sig till överkänslighet har rapporterats mindre frekvent än de som relateras till cytokinfrisättning.

I vissa fall rapporterades ytterligare reaktioner vilka var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni.

Eftersom hypotension kan inträffa vid administrering av MabThera bör utsättning av antihypertensiva läkemedel övervägas 12 timmar innan MabThera ges.

Infusionsrelaterade biverkningar av alla typer har observerats hos 77 % av patienterna behandlade med intravenös formulering av MabThera (inklusive cytokinfrisättningssyndrom med hypotension och bronkospasm hos 10 % av patienterna) se avsnitt 4.8. Dessa symtom är vanligtvis reversibla efter avbrytande av infusionen och följt av behandling med ett antipyretikum och ett antihistamin. I vissa fall kan behandling med syrgas, koksaltinfusion, bronkdilaterare och glukokortikoider behövas. För svåra reaktioner hänvisas till texten ovan om cytokinfrisättningssyndromet.

Administrationsrelaterade reaktioner har observerats hos upp till 50 % av patienterna som behandlats med MabThera subkutan formulering i kliniska studier. De reaktioner som uppträdde inom 24 timmar efter den subkutana injektionen bestod främst av rodnad, klåda, utslag och reaktioner på injektionsstället såsom smärta, svullnad och rodnad. Reaktionerna var i allmänhet milda eller måttliga (grad 1 eller 2) samt av övergående natur (se avsnitt 4.8).

Lokala hudreaktioner var mycket vanligt hos patienter som fick subkutan MabThera i kliniska studier. Symptomen inkluderade smärta, svullnad, induration, blödning, rodnad, klåda och utslag (se avsnitt 4.8). Vissa lokala hudreaktioner inträffade mer än 24 timmar efter subkutan administrering med MabThera. Majoriteten av lokala hudreaktioner som sågs efter administrering av MabThera subkutan formulering var milda eller måttliga och försvann utan någon särskild behandling.

Innan behandling med MabThera subkutana injektioner inleds, måste alla patienter alltid först ha erhållit en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion med MabThera intravenös formulering. Den största risken att drabbas av en administrationsrelaterad reaktion ses i allmänhet under första cykeln. Genom att inleda behandlingen med MabThera som intravenös infusion kan detta möjliggöra en bättre hantering av administrationsreaktionerna genom att bromsa eller stoppa den intravenösa infusionen.

Om patienterna inte fick en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion innan övergången till subkutan administrering, ska patienterna under de efterföljande behandlingscyklerna fortsätta med MabThera intravenös formulering till dess att en fullständig intravenös dos framgångsrikt har kunnat ges.

Byte till MabThera subkutan formulering kan därför endast ske inför den andra eller efterföljande behandlingscykler.

Liksom för den intravenösa formuleringen bör MabThera subkutan formulering administreras i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning och under noggrann övervakning av erfaren sjukvårdspersonal. Premedicinering bestående av ett analgetikum/ antipyretikum och ett antihistamin bör alltid administreras före varje dos av MabThera subkutan formulering. Premedicinering med glukokortikoider bör också övervägas.

Patienterna bör observeras under minst 15 minuter efter subkutan administrering av MabThera. En längre period kan vara lämplig hos patienter med en ökad risk för överkänslighetsreaktioner.

Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sin behandlande läkare om symptom som tyder på allvarlig överkänslighetsreaktion eller cytokinfrisättningsyndrom inträffar någon gång efter administrering av läkemedlet.

Hjärtat

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och/eller hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter med kardiell anamnes och/eller som behandlats med kardiotoxisk kemoterapi ska övervakas noga.

Hematologisk toxicitet

Även om MabThera i monoterapi inte är myelosuppressiv, ska försiktighet iaktas när behandling av patienter med neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 75 \times 10^9/l$ övervägs eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp är begränsad. MabThera intravenös formulering har använts hos 21 patienter som genomgick autolog benmärgstransplantation och hos andra riskgrupper med en förmodad reducerad benmärgsfunktion utan att inducera myelotoxicitet.

Komplett blodstatus, inklusive neutrofil- och trombocyträkning, bör kontrolleras regelbundet vid MabThera-behandling.

Infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive de med dödlig utgång, kan inträffa vid behandling med MabThera (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte administreras till patienter med en aktiv svår infektion (t ex. tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3).

Läkare ska iaktta försiktighet vid övervägande av användning av MabThera på patienter med en anamnes av återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som ytterligare kan öka mottagligheten för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.8).

Fall av hepatit B-reakivering inklusive fulminant hepatit med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fått MabThera intravenös formulering. Majoriteten av dessa patienter var även exponerade för cytostatika. Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startas och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Mycket sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter marknadsintroduktionen av MabThera intravenös formulering vid behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL) (se avsnitt 4.8). Majoriteten av patienterna hade fått rituximab i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner efter behandling med MabThera har inte studerats hos patienter med NHL och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med MabThera kan få vaccinationer med avdödade vacciner.

Svarsfrekvensen kan emellertid vara lägre med avdödade vacciner. I en icke randomiserad studie, hade patienter med relapserad lågradig NHL, som fick MabThera intravenös formulering i monoterapi vid jämförelse med friska obehandlade kontroller, lägre svarsfrekvens på stelkrampsvaccination (16 % jämfört med 81 %) och Keyhole Limpet-hemocyanin (KLH) neoantigen (4 % jämfört med 69 % vid en uppskattning av >2 gånger så stor ökning i antikroppstiter).

Medelvärde av pre-terapeutisk antikroppstiter mot en rad olika antigener (streptokockpneumoni, influensa A, påssjuka, röda hund och vattkoppor) kvarstod under minst 6 månader efter behandling med MabThera.

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För tillfället finns begränsade data över möjliga interaktioner med MabThera.

Samtidig behandling med MabThera verkade inte ha någon effekt på fludarabins eller cyklofosfamids farmakokinetik. Dessutom var det heller ingen tydlig effekt av fludarabin och cyklofosamid på MabTheras farmakokinetik.

Patienter med titrar av humana antimusantikroppar eller humana anti-chimära antikroppar (HAMA/HACA) kan få allergiska- eller överkänslighetsreaktioner vid behandling med andra diagnostiska eller terapeutiska monoklonala antikroppar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av den långa retentionstiden för rituximab hos patienter med låga halter av B-celler ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 12 månader efter avslutad behandling med MabThera.

Graviditet

IgG immunoglobuliner passerar placentabarriären.

B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mamma exponerats för MabThera har inte undersökts i kliniska studier. Det finns inte tillräckliga och välkontrollerade data från studier på gravida kvinnor, däremot har övergående förlust av B-celler och lymfocytopeni rapporterats hos några nyfödda vars mödrar har exponerats för MabThera under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). På grund av detta ska MabThera inte administreras till gravida kvinnor om inte de möjliga fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Det är inte känt om rituximab utsöndras i bröstmjölk. Eftersom maternellt IgG utsöndras i bröstmjölk, och rituximab detekterades i mjölken från digivande apor, ska kvinnor emellertid inte amma då de behandlas med MabThera och i 12 månader efter avslutad MabThera-behandling.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på skadliga effekter av rituximab eller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) på fortplantningsorganen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna av MabThera på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts, men den farmakologiska effekten och de biverkningar som hittills rapporterats tyder på ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De uppgifter som lämnas i detta avsnitt avser användning av MabThera inom onkologi. För information om de autoimmuna indikationerna hänvisas till produktresuméerna för MabThera intravenös formulering.

Summering av säkerhetsprofilen

Under utvecklingsprogrammet var säkerhetsprofilen för MabThera subkutan formulering jämförbar med den för intravenösa formuleringen med undantag för lokala hudreaktioner. Lokala hudreaktioner, inklusive reaktioner vid injektionsstället, var mycket vanligt hos patienter som fick MabThera subkutan formulering. I fas 3 studien SABRINA (BO22334) rapporterades lokala hudreaktioner hos upp till 20 % av patienterna som fick subkutan MabThera. De vanligaste lokala hudreaktionerna i den behandlingsgrupp som behandlats med MabThera subkutan var rodnad vid injektionsstället (13%), smärta vid injektionsstället (7%) och ödem vid injektionsstället (4%). Biverkningar som sågs efter subkutan administrering var milda eller måttliga, bortsett från en patient som rapporterade en lokal hudreaktion (utslag vid injektionsstället) av intensitet motsvarande grad 3 efter den första administreringen av MabThera subkutan (cykel 2). I gruppen som behandlats med MabThera subkutan var lokala hudreaktioner av alla grader vanligast under den första subkutana behandlingssyckeln (cykel 2), följt av den andra subkutana behandlingssyckeln och minskade därefter vid efterföljande injektioner.

Biverkningar som rapporterats för MabThera subkutan formulering

Risken för akuta administrationsrelaterade reaktioner i samband med den subkutana formuleringen av MabThera utvärderades i två öppna studier på patienter med follikulära lymfom, under induktion och underhåll (SABRINA/BO22334) och vid enbart underhållsbehandling (SparkThera/BP22333). I SABRINA studien rapporterades svåra administrationsrelaterade reaktioner (grad ≥ 3) hos två patienter (2%) efter administrering av MabThera subkutan formulering. Dessa biverkningar var utslag vid injektionsstället och muntorrhet av grad 3. I SparkThera studien rapporterades inga allvarliga administrationsrelaterade reaktioner.

Biverkningar som rapporterats för MabThera intravenös formulering

Erfarenhet från non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Den sammantagna säkerhetsprofilen av MabThera vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi är baserad på data från patienter från kliniska studier och från data som inkommit efter marknadsintroduktionen. Dessa patienter var behandlade med antingen MabThera i monoterapi (som

induktionsbehandling eller underhållningsbehandling efter induktionsbehandlingen) eller i kombination med kemoterapi.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som fick MabThera var infusionsrelaterade reaktioner som uppstod hos majoriteten av patienterna under den första infusionen. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och är mindre än 1 % efter åtta doser av MabThera.

Infektioner (framförallt bakteriella och virala) uppstod hos ungefär 30-55 % av patienterna i kliniska studier på patienter med NHL och hos 30-50 % av patienterna i kliniska studier på patienter med KLL.

De mest frekventa rapporterade eller observerade, allvarliga biverkningarna var:

- Infusionsrelaterade reaktioner (inklusive cytokinfrisättningssyndrom, tumörlyssyndrom), se avsnitt 4.4
- Infektioner, se avsnitt 4.4
- Hjärt-kärlrubbingar, se avsnitt 4.4

Andra allvarliga biverkningar som rapporterats är hepatit B-reakivering och PML (se avsnitt 4.4)

Förekomsten av biverkningar som har rapporterats med MabThera enbart eller i kombination med cytostatika summeras i tabell 1. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde och är presenterade efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningar som bara identifierats efter marknadsintroduktion, och där frekvens inte kunnat uppskattats, är listade under ”Ingen känd frekvens”.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion hos patienter med NHL och KLL behandlade med MabThera monoterapi/underhållsbehandling eller i kombination med kemoterapi

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	bakteriella infektioner, virala infektioner, bronkit	sepsis, pneumoni, febril infektion, herpes zoster, infektion i andningsvägarna, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, akut bronkit, sinuit, hepatit B ¹		allvarlig virusinfektion ²		
Blodet och lymfsystemet	neutropeni, leukopeni, febril neutropeni, trombocytopeni	anemi, pancytopeni, granulocytopeni	koagulationsrubbingar, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, lymfadenopati		övergående IgM-stegring i serum ³	fördrojd neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterade reaktioner ⁴ , angioödem	hypersensitivitet		anafylaxi	tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningssyndrom ⁴ , serumsjuka	infusionsrelaterad akut reversibel trombocytopeni ⁴

Organ- klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktninskning, perifert ödem, ansiktsödem, LDH-stegring, hypokalcemi				
Psykiska störningar			depression, nervositet			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi, hypestesi, agitation, sömlöshet, vasodilatation, yrsel, oro	dysgeusi		perifier neuropati, facialisför- lamning ⁵	kranial neuropati, förlust av andra sinnes- förmåelser ⁵
Ögon		lakrimations- störningar, konjunktivit			svår förlust av synförmågan ⁵	
Öron och balansorgan		tinnitus, smärta i öronen				förlust av hörseln ⁵
Hjärtat		⁺ hjärtinfarkt ^{4 och 6} , arytmi, ⁺ förmaksflimmer, takykardi, ⁺ hjärtpåverkan	⁺ vänster hjärtkammars- svikt, ⁺ supraventri- kulär takykardi, ⁺ ventrikulär takykardi, ⁺ angina, ⁺ myokard- ischemi, bradykardi	svåra hjärt- rubbningar ⁴ och ⁶	hjärtsvikt ^{4 och} ⁶	
Blodkärl		hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension			vaskulit (övervägande kutan), leukocyto- klastisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		bronkospasm ⁴ , respiratorisk sjukdom, bröstmärta, dyspné, ökad hosta, rinit	astma, bronkiolitis obliterans, lungsjukdom, hypoxi	interstitiell lung- sjukdom ⁷	andnings- insufficiens ⁴	lung- infiltration
Magtarm- kanalen	illamående	kräkning, diarré, buksmärta, dysfagi, stomatit, förstoppning, dyspepsi, anorexi, halsirritation	förstorad buk		gastro- intestinal perforation ⁷	
Hud och subkutan vävnad	pruritus, hudutslag, ⁺ alopeci	urtikaria, svettningar, nattliga svettningar, ⁺ hudpåverkan			svåra bullösa hudreaktioner, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal- nekrolys (Lyells syndrom) ⁷	

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggvärk, ont i nacken, värk				
Njurar och urinvägar					njurinsufficiens ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, frysningar, asteni, huvudvärk	tumörsmärta, rodnad, sjukdomskänsla, förkylningssyndrom, ⁺ trötthet, ⁺ frossa, ⁺ multiorgansvikt ⁴	smärta vid infusionsstället			
Undersökningar	minskade IgG-nivåer					
<p>För varje biverkning baserades den beräknade frekvensen på alla grader av reaktioner (från mild till svår), förutom för biverkningar markerade med "+" där frekvensen endast baserades på svåra (\geq grad 3 NCI common toxicity criteria) reaktioner. Endast den högsta frekvensen som observerades i studierna har rapporterats</p> <p>¹ innefattar reaktivering och primära infektioner; frekvens baserad på R-FC regimen vid återfall/refraktär KLL</p> <p>² se också avsnitt infektioner nedan</p> <p>³ se också avsnitt hematologiska biverkningar nedan</p> <p>⁴ se också avsnitt infusionsrelaterade reaktioner nedan. Sällsynta fall med dödlig utgång har rapporterats</p> <p>⁵ tecken och symtom på kranial neuropati. Uppkommen vid olika tidpunkter upp till flera månader efter avslutad behandling med MabThera</p> <p>⁶ observerat huvudsakligen hos patienter med tidigare hjärtproblem och/eller hjärttoxisk kemoterapi och var främst associerade med infusionsrelaterade reaktioner</p> <p>⁷ inkluderar fall med dödlig utgång</p>						

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier, men rapporterades med en likvärdig eller lägre incidens i behandlingsgruppen med MabThera jämfört med kontrollgruppen: hematotoxicitet, neutropen infektion, urinvägsinfektion, sensorisk störning, pyrexia.

Tecken och symtom på en infusionsrelaterad reaktion rapporterades hos mer än 50 % av patienterna i kliniska studier med MabThera intravenös formulering. Dessa sågs främst under den första infusionen, vanligen under de första en till två timmarna. Dessa symtom omfattade i huvudsak feber, frossa och stelhet. Andra symtom inkluderade hudrodnad, angioödem, bronkospasm, kräkningar, illamående, urtikaria/utslag, trötthet, huvudvärk, halsirritation, rinit, klåda, värk, takykardi, hypertension, hypotension, dyspné, dyspepsi, asteni och tecken på tumörlyssyndrom. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (såsom bronkospasm, hypotension) förekom i upp till 12 % av fallen. Ytterligare reaktioner som rapporterats i några fall var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni. Försämring av existerande hjärtproblem såsom angina pectoris eller hjärtsvikt eller allvarliga hjärtrubbningar (hjärtsvikt, hjärtinfarkt, förmaksflimmer), lungödem, multipel organsvikt, tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningssyndrom, njursvikt och respiratorisk svikt rapporterades i lägre eller okänd frekvens. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskade väsentligt med efterföljande intravenösa infusioner och utgör < 1 % av patienterna efter den åttonde cykeln av MabThera (- innehållande) behandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

MabThera framkallade B-cellsdepletion hos ca 70-80 % av patienterna men associerades med en minskad mängd immunoglobuliner i serum hos endast en minoritet av patienterna.

Lokaliserad candidainfektion och Herpes zoster rapporterades med en högre incidens i gruppen behandlad med MabThera i randomiserade studier. Svåra infektioner rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som behandlats med MabThera i monoterapi. Högre frekvens av infektioner överlag, inklusive grad 3- och 4-infektioner, observerades vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år vid jämförelse med kontrollgruppen. Ingen kumulativ toxicitet i form av infektioner rapporterades över en 2-årig behandlingsperiod. Dessutom har andra allvarliga virusinfektioner antingen nya, reaktiverade eller försämrade, några med dödlig utgång, rapporterats vid MabThera-behandling. Majoriteten av patienterna hade behandlats med MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation. Exempel på dessa allvarliga virusinfektioner är infektioner orsakade av herpesvirus (Cytomegalovirus, Varicella Zoster-virus och Herpes Simplex-virus), JC-virus (progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) och hepatit C-virus. Fall av PML med dödlig utgång som uppkommit efter sjukdomsprogression och upprepad behandling har även rapporterats i kliniska studier. Fall av hepatit B-reakivering har rapporterats, majoriteten av de patienterna fick MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Progression av Kaposis sarkom har observerats vid behandling med MabThera hos patienter med existerande Kaposis sarkom. Dessa fall uppstod vid ej godkända indikationer och majoriteten av patienterna var HIV-positiva.

Hematologiska biverkningar

I kliniska studier med MabThera i monoterapi givet i 4 veckor, uppstod i en minoritet av patienterna hematologiska abnormaliteter och de var vanligen milda och reversibla. Svår (grad 3/4) neutropeni rapporterades hos 4,2 %, anemi hos 1,1 % och trombocytopeni hos 1,7 % av patienterna. Vid underhållsbehandling med MabThera i upp till 2 år, rapporterades leukopeni (5 % jämfört med 2 %, grad 3/4) och neutropeni (10 % jämfört med 4 %, grad 3/4) vid en högre incidens i jämförelse med kontrollgruppen. Incidensen av trombocytopeni var låg (<1 %, grad 3/4) och det fanns ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna. I studier med MabThera i kombination med kemoterapi, rapporterades under behandlingens gång oftare grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % jämfört med CHOP 79 %), neutropeni (R-CVP 24 % jämfört med CVP 14 %; R-CHOP 97 % jämfört med CHOP 88 %) med högre frekvens jämfört med enbart kemoterapi. Däremot var den högre incidensen neutropeni hos patienter behandlade med MabThera och kemoterapi inte associerad med en högre incidens av infektioner och infestationer i jämförelse med patienter behandlade med enbart kemoterapi. Ingen skillnad rapporterades för incidensen av anemi. Några fall av fördröjd neutropeni, som uppstått mer än fyra veckor efter sista infusionen av MabThera har rapporterats.

I studier med MabThera på patienter med Waldenströms makroglobulinemi, observerades övergående IgM-stegringar i serum efter behandlingens början, vilket kan vara associerad med hyperviskositet och relaterade symtom. Den övergående ökningen av IgM återgick vanligen till åtminstone de ursprungliga nivåerna inom 4 månader.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärt-kärlbiverkningar rapporterades hos 18,8 % av patienterna under kliniska studier med MabThera i monoterapi varav de mest frekvent rapporterade händelserna var hypotension och hypertension. Fall av grad 3- eller 4-arytmi (inklusive ventrikulär och supraventrikulär takykardi) och angina pectoris under infusion rapporterades. Vid underhållsbehandling var incidensen av grad 3/4 hjärtfel jämförbar mellan patienter behandlade med MabThera och kontrollgruppen. Kardiella händelser rapporterades som allvarliga biverkningar (inklusive förmaksflimmer, myokardinfarkt, vänsterkammersvikt, myokard ischemi) hos 3 % av patienterna som behandlades med MabThera jämfört med <1 % av de i kontrollgruppen. I studier som utvärderar MabThera i kombination med kemoterapi, var incidensen av grad 3 och 4 hjärtarytmier, övervägande supraventrikulära arytmier såsom takykardi och förmaksflimmer/-fladder, högre i R-CHOP-gruppen (14 patienter, 6,9 %) i jämförelse med CHOP-gruppen (3 patienter, 1,5 %). Alla dessa arytmier uppstod antingen i samband med en MabThera-infusion eller var associerade med predisponerade tillstånd såsom feber, infektion, akut hjärtinfarkt eller existerande respiratorisk- och kardiovaskulär sjukdom. Ingen skillnad observerades i incidensen av andra grad 3 och 4 hjärthändelser inklusive hjärtsvikt, myokardsjukdom och manifest kranskärlssjukdom mellan R-CHOP- och CHOP-gruppen.

Andningsvägar

Fall av interstitiell lungsjukdom, några med dödlig utgång, har rapporterats.

Neurologiska rubbningar

Under behandlingsperioden (induktionsbehandling med R-CHOP i som mest åtta cykler) upplevde fyra patienter (2 %), som alla hade kardiovaskulära riskfaktorer och behandlades med R-CHOP, tromboembolisk cerebrovaskulära händelser under första behandlingscykeln. Det var ingen skillnad i incidensen av andra tromboemboliska händelser mellan behandlingsgrupperna. Däremot fick tre patienter (1,5 %) i CHOP-gruppen cerebrovaskulära händelser, som alla uppstod under uppföljningstiden.

Fall av PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och förändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Gastrointestinala rubbningar

Gastrointestinal perforation som i vissa fall lett till dödsfall har observerats hos patienter som behandlats med MabThera mot non-Hodgkins lymfom (NHL). I majoriteten av dessa fall administrerades MabThera tillsammans med kemoterapi.

IgG-nivåer

I de kliniska studierna som studerade MabThera som underhållsbehandling vid relapsande/refraktära follikulära lymfom var de mediana IgG-nivåerna under den lägsta gränsen för normalvärdet (LLN) (<7 g/l) i både observationsgruppen och MabThera-gruppen efter induktionsbehandling. I observationsgruppen ökade IgG nivåerna efterhand till över LLN, men i MabThera-gruppen förblev de konstanta. Andelen patienter med IgG-nivåer under LLN var ungefär 60 % i MabThera-gruppen under hela den 2 åriga behandlingsperioden, medan andelen minskade i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Patientundergrupper - MabThera i monoterapi

Äldre patienter (≥ 65 år):

Incidensen av biverkningar av alla grader och grad 3/4 var lika hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år).

Stor tumörbörda:

Det var en högre incidens av grad 3/4 biverkningar hos patienter med stor tumörbörda än hos patienter utan stor tumörbörda (25,6 % jämfört med 15,4 %) Incidensen av biverkningar av någon grad var liknande i de två grupperna.

Förnyad behandling:

Andelen patienter som rapporterade biverkningar efter förnyad behandling med ytterligare kurer av MabThera var ungefär densamma som andelen patienter som rapporterade biverkningar efter initial exponering (för någon grad och för grad 3/4 biverkningar).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet med doser högre än den godkända dosen av MabThera intravenös formulering är tillgängliga från kliniska studier på människa. Den högsta intravenösa dosen av MabThera som testats på människor hittills är 5000 mg (2250 mg/m²). Denna dos testades i en dosupptrappingsstudie hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Inga ytterligare säkerhetssignaler identifierades. Hos patienter som får en överdos bör infusionen omedelbart avbrytas och patienterna noga övervakas.

Tre patienter i studien SABRINA (BO22334) med MabThera subkutan formulering, fick oavsiktligt subkutan formulering administrerat intravenöst med en maximal dos av 2780 mg rituximab utan någon ogynnsam effekt.

Patienter som får en överdos eller felmedicinering ska noga övervakas.

Fem fall av överdosering med MabThera har rapporterats efter marknadsintroduktion. Tre fall hade inga rapporterade biverkningar. De två fall av biverkningar som rapporterades var influensaliknande symtom efter en dos på 1,8 g rituximab och fatal andningssvikt efter en dos på 2 g rituximab.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska ämnen, monoklonala antikroppar, ATC-kod L01X C02

MabThera subkutan formulering innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), ett enzym som används för att öka spridningen och absorptionen av samtidigt administrerade substanser när de ges subkutant.

Rituximab binder specifikt till det transmembrana antigenet, CD20, ett icke glykosylerat fosfoprotein, lokaliserat på pre-B- och mogna B-lymfocyter. Antigenet uttrycks på > 95 % av alla B-cells non-Hodgkins lymfom.

CD20 återfinns både på normala och maligna B-celler, men inte på hematopoietiska stamceller, pro-B-celler, normala plasmaceller eller annan normal vävnad. Detta antigen internaliseras inte vid antikroppsbindning och secernerar inte från cellytan. CD20 cirkulerar inte i plasma som ett fritt antigen och konkurrerar således inte om antikroppsbindningen.

Fab-domänen hos rituximab binder till CD20 antigenet på B-lymfocyter och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys. Möjliga mekanismer för effektormedierad lys av celler inkluderar komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) som ett resultat av C1q-bindningen och antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) medierad av en eller flera Fcγ-receptorer på ytan av granulocyter, makrofager och NK-celler. Genom bindning till CD20 antigenet på B-lymfocyter har rituximab även visats inducera celledöd via apoptos.

Antalet perifera B-celler sjönk under normalvärdet efter att den första infusionen med MabThera fullföljts. Hos patienter behandlade för hematologiska maligniteter började B-cellsnivåerna att återhämta sig inom 6 månader efter avslutad behandling och generellt återgå till normala värden inom 12 månader efter avslutad behandling, även om det hos vissa patienter kan ta längre tid (upp till en median återhämtningstid på 23 månader efter induktionsbehandling). Hos patienter med reumatoid artrit observerades en omedelbar minskning av antalet B-celler i perifert blod efter två MabThera-infusioner på 1000 mg givna med 14 dagars intervall. Antalet B-celler i perifert blod började återkomma från vecka 24 och normalisering av B-cellsnivåerna observerades hos majoriteten av patienterna efter 40 veckor, oavsett om MabThera gavs som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Klinisk erfarenhet av MabThera subkutan formulering hos patienter med non-Hodgkins lymfom

Den kliniska erfarenheten av MabThera subkutan formulering hos patienter med non-Hodgkins lymfom är baserad på data från en fas III-studie (SABRINA BO22334) hos patienter med follikulära lymfom (FL) och en fas Ib dos-studie (SparkThera BP22333) hos patienter med follikulära lymfom. Resultat från studien BP22333 presenteras i avsnitt 5.2.

Studie BO22334 (SABRINA)

En fas III, internationell, multicenter, randomiserad, kontrollerad, öppen studie i två delar utfördes på patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom, för att undersöka ”non inferiority” av den farmakokinetiska profilen, tillsammans med effekt och säkerhet av MabThera subkutan formulering i kombination med CHOP eller CVP jämfört med MabThera intravenös formulering i kombination med CHOP eller CVP.

Målet med den första delen var att fastställa den subkutana rituximab-dosen som resulterade i jämförbara dalkoncentrationer (C_{trough}) i serum för MabThera subkutan formulering jämfört med MabThera intravenös formulering, när detta ges som en del av induktionsbehandling var tredje vecka (se avsnitt 5.2). Del 1 inkluderade tidigare obehandlade patienter (n=127) med CD20-positivt follikulärt lymfom (FL) av grad 1, 2 eller 3a.

Målet med den andra delen var att ta fram ytterligare effekt- och säkerhetsdata för subkutant rituximab jämfört med intravenöst rituximab med den i del 1 fastställda subkutana dosen på 1400 mg. Tidigare obehandlade patienter med CD20-positivt follikulärt lymfom av grad 1, 2 eller 3a (n=283) inkluderades i del 2.

Den övergripande studiedesignen var identisk i de båda delarna och patienterna randomiserades till följande två behandlingsgrupper:

- MabThera subkutan formulering (n = 205): en första cykel med MabThera intravenös formulering plus 7 cykler av MabThera subkutan formulering i kombination med upp till 8 cykler av CHOP eller CVP, som administrerades var tredje vecka. MabThera intravenös formulering användes i standarddosen 375 mg/m² kroppsytta. MabThera subkutan formulering gavs i en fast dos på 1400 mg. Patienter som uppnådde minst partiell respons (PR) gick över på underhållsbehandling med MabThera subkutan formulering en gång var åttonde vecka under 24 månader.
- MabThera intravenös formulering (n = 205): 8 cykler av MabThera intravenös formulering i kombination med upp till 8 cykler av CHOP eller CVP som administrerades var tredje vecka. MabThera intravenös formulering användes i standarddosen 375 mg/m². Patienter som uppnådde minst PR gick över på underhållsbehandling med MabThera intravenös formulering en gång var åttonde vecka under 24 månader.

Punktskattningen av responsfrekvensen i en poolad analys av 410 patienter i SABRINA studien del 1 och del 2 visas i tabell 2.

Tabell 2 SABRINA (BO22334) Punktskattning av responsfrekvens (intention-to-treat-populationen)

		Poolad del 1 och 2 N = 410	
		Rituximab intravenös formulering	Rituximab subkutan formulering
ORR	Punktskattning	84,4% (173/205)	83,4% (171/205)
	95% KI	[78,7%; 89,1%]	[77,6%; 88,2%]
CRR	Punktskattning	31,7% (65/205)	32,7% (67/205)
	95% KI	[25,4%; 38,6%]	[26,3%; 39,6%]

ORR (Overall Response Rate) - Responsfrekvens

CRR (Complete Response Rate) – Komplet responsfrekvens

Explorativa analyser visade att responsfrekvensen i subgrupperna kroppsytan (=body surface area, BSA), kemoterapi och kön inte skiljde sig nämnvärt från intention-to-treat (ITT)- populationen.

Immunogenicitet

Data från utvecklingsprogrammet för MabThera subkutan formulering tyder på att bildandet av anti-rituximab-antikroppar (HACA) efter subkutan administrering är jämförbar med det som observerades efter intravenös administrering. I SABRINA studien (BO22334) var incidensen av behandlingsinducerade/ökade anti-rituximab-antikroppar låg i den subkutana gruppen och jämförbar med den som observerades för den intravenösa gruppen (2 % respektive 1 %). Incidensen av behandlingsinducerade/ökade anti-rHuPH20-antikroppar var 6 % i den intravenösa behandlingsgruppen jämfört med 9 % i den subkutana behandlingsgruppen, och ingen av de patienter som testades positiva för anti-rHuPH20-antikroppar testades positiva för neutraliserande antikroppar. Förekomsten av anti-rituximab-antikroppar eller anti-rHuPH20-antikroppar hade ingen synbar inverkan på säkerhet eller effekt.

Den totala andelen patienter som visade sig ha anti-rHuPH20 antikroppar var generellt konstant under uppföljningsperioden i båda kohorterna. Den kliniska relevansen av utveckling av HACA eller anti-rHuPH20-antikroppar efter behandling med MabThera subkutan formulering är inte känd. Förekomsten av anti-rituximab-antikroppar eller anti-rHuPH20-antikroppar hade ingen synbar inverkan på säkerhet eller effekt (SABRINA).

Klinisk erfarenhet av MabThera koncentrat till infusionsvätska, lösning för infusion hos patienter med non-Hodgkins lymfom

Folikullära lymfom

Initial behandling, i kombination med kemoterapi

I en öppen randomiserad studie blev totalt 322 tidigare obehandlade patienter med follikulära lymfom randomiserade till behandling med antingen kemoterapi med CVP (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² till maximalt 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 cykler eller till behandling med MabThera 375 mg/m² i kombination med CVP (R-CVP). MabThera gavs dag 1 i varje behandlingscykel. Totalt 321 patienter (162 R-CVP, 159 CVP) erhöll behandling och analyserades avseende effekt. Mediantiden för uppföljning av patienterna var 53 månader. R-CVP gav en signifikant fördel jämfört med CVP avseende det primära effektmåttet, tid till behandlingssvikt (27 månader jämfört med 6,6 månader, p< 0,0001, log-rank test). Andelen patienter med ett tumorsvar (CR, CRu, PR) var signifikant högre (p< 0,0001 Chi-Square test) i R-CVP-gruppen (80,9 %) än i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP medförde en signifikant förlängning av tid till sjukdomsprogress eller död jämfört med CVP, 33,6 månader respektive 14,7 månader (p<

0,0001, log-rank test). Mediantiden för responsduration var 37,7 månader i R-CVP-gruppen och 13,5 månader i CVP-gruppen (p< 0,0001, log-rank test).

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna avseende överlevnad visade en signifikant klinisk skillnad (p=0,029, log-rank test stratifierad efter center): överlevnadsfrekvensen vid 53 månaders uppföljning var 80,9 % för patienterna i R-CVP-gruppen jämfört med 71,1 % för patienterna i CVP-gruppen.

Resultaten från tre andra randomiserade studier med MabThera i kombination med annan kemoterapibehandling än CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har också visat signifikanta förbättringar avseende responsfrekvens, tidsberoende parametrar liksom överlevnad.

De huvudsakliga resultaten från alla fyra studierna finns summerade i tabell 3.

Tabell 3 Översikt över de huvudsakliga resultaten från fyra randomiserade fas III-studier som utvärderar fördelarna med MabThera och olika kemoterapibehandlingar vid follikulära lymfom

Studie	Behandling (n)	Medianuppföljning (månader)	ORR (%)	Komplett respons (%)	Median TTF/PFS/EFS (månader)	OS (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 månader 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2,6 år Ej nådd p < 0,001	18 månader 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28,8 Ej nådd p < 0,0001	48 månader 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Ej nådd p < 0,0001	42 månader 84 91 p = 0,029

EFS – Händelsefri överlevnad

TTP – Tid till sjukdomsprogress eller död

PFS – Progressionsfri överlevnad

TTF – Tid till behandlingssvikt

OS – Överlevnad vid tidpunkten för analyserna

Underhållsbehandling

Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie fick 1193 patienter med tidigare obehandlat avancerat follikulärt lymfom induktionsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44) enligt läkarens val. Totalt svarade 1078 patienter på induktionsbehandlingen av vilka 1018 randomiserades till underhållsbehandling med MabThera (n=505) eller observation (n=513). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Underhållsbehandling med MabThera bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsyta givet varannan månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Efter en medianobservationstid på 25 månader från randomisering, resulterade underhållsbehandling med MabThera i kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring i primär effektvariabel, progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av prövaren, i jämförelse med observation av patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (Tabell 4).

Signifikant nytta av underhållsbehandling med MabThera sågs också för de sekundära effektvariablerna händelsefri överlevnad (EFS, event-free survival), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNLT), tid till nästa kemoterapibehandling (TNCT) samt responsfrekvens (ORR, overall response rate) (Tabell 4). Resultaten från den primära analysen bekräftades med längre uppföljning (medianobservationstid: 48 månader), och har lagts till i tabell 4 för att visa jämförelsen mellan uppföljningsperioderna på 25 och 48 månader.

Tabell 4 Underhållsbehandlingsfas: översikt av effektresultat för MabThera respektive observation efter 48 månaders medianobservationstid (jämfört med resultaten av primära analysen baserad på 25 månaders medianobservationstid)

	Observation n=513	MabThera n=505	Log-rank P värde	Riskreduktion
Primär effektvariabel				
PFS (median)	48,4 månader (NR)	NR (NR)	<0,0001 (<0,0001)	45 % (50 %)
Sekundär effektvariabel				
EFS (median)	47,6 månader (37,8 månader)	NR (NR)	< 0,0001 (< 0,0001)	42 % (46 %)
OS (median)	NR (NR)	NR (NR)	0,9298 (0,7246)	-2 % (11 %)
TNLT (median)	60,2 månader (NR)	NR (NR)	<0,0001 (0,0003)	39 % (39 %)
TNCT (median)	NR (NR)	NR (NR)	0,0006 (0,0011)	34 % (40 %)
ORR*	60,7 % (55,0 %)	79,0 % (74,0 %)	< 0,0001 [#] (< 0,0001)	OR = 2,43 (OR = 2,33)
Komplett svarsfrekvens (CR/CRu)*	52,7 % (47,7 %)	72,2 % (66,8 %)	< 0,0001 (< 0,0001)	OR = 2,34 (OR = 2,21)

*Vid slutet av underhållsbehandling/observation; # p-värden från Chi-2 test.

Värden inom parentes avser 25 månaders medianobservationstid (primär analys). Värden utanför parentes avser 48 månaders medianobservationstid (uppdaterad analys).

PFS: progressionsfri överlevnad; EFS: händelsefri överlevnad; OS: överlevnad; TNLT: tid till nästa anti-lymfombehandling; TNCT: tid till nästa kemoterapibehandling; ORR: responsfrekvens; NR; Ej uppnådd vid tidpunkt för klinisk cut-off; OR: odds ratio.

Underhållsbehandling med MabThera gav genomgående nytta i alla fördefinierade testade subgrupper: kön (man, kvinna), ålder (<60 år, ≥ 60 år), FLIPI score (≤1, 2 eller ≥3), induktionsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) och oberoende av kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR/CRu eller PR). Explorativa analyser av nyttan med underhållsbehandling visade mindre uttalad effekt hos äldre patienter (>70 år), dock var antalet litet.

Relapserade/refraktära follikulära lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie randomiserades 465 patienter med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom i ett första steg till induktionsbehandling med antingen CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Totalt 334 patienter som uppnådde total eller partiell remission efter induktionsbehandlingen randomiserades i ett andra steg till MabThera underhållsbehandling (n=167) eller observation (n=167). MabThera underhållsbehandling bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsyta givet var tredje månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Den finala effektanalysen inkluderade alla patienter som randomiserades till båda delarna av studien. Efter en medianobservationstid på 31 månader för patienter som randomiserades till induktionsfasen, ökade R-CHOP signifikant behandlingsutfallet för patienterna med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom jämfört med CHOP (se tabell 5).

Tabell 5 Induktionsfas: Översikt av effektresultaten för CHOP jämfört med R-CHOP (31 månaders medianobservationstid)

	CHOP	R-CHOP	p-värde	Riskreduktion ¹⁾
Primäreffekt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Estimatn beräknades som riskkvot.

²⁾ Sista tumörsvar enligt bedömning av prövaren. Det "primära" statistiska testet för "respons" var trendanalys av CR kontra PR kontra non-response (inget svar) ($p < 0,0001$)

Förkortningar: NA (not available) = inte tillgängligt; ORR (overall response rate) = responsfrekvens; CR (complete response) = komplett respons; PR (partial response) = partiell respons.

För patienter som randomiserades till studiens underhållsfas var mediantiden för observation 28 månader från randomisering till underhållsbehandling. Underhållsbehandling med MabThera ledde till kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar i primära effektvariabler, PFS, (tid från randomisering till underhållsbehandling till relaps, sjukdomsprogression eller död) vid jämförelse med enbart observation ($p < 0,0001$ log-rank test). Medianvärdet för PFS var 42,2 månader i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 14,3 månader i observationsgruppen. Användning av cox regressionsanalys visade att risken för sjukdomsprogression eller död reducerades med 61 % med MabThera underhållsbehandling jämfört med observation (95 % KI; 45 % -72 %). Kaplan-Meier-estimerad progressionsfri frekvens efter 12 månader var 78 % i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 57 % i observationsgruppen. En analys av överlevnad bekräftade den signifikanta nyttan med MabThera underhållsbehandling framför observation ($p=0,0039$ log-rank test). MabThera underhållsbehandling reducerade risken för död med 56 % (95 % KI; 22 % -75 %).

Tabell 6 Underhållsbehandlingsfas: Översikt av effektresultaten för MabThera jämfört med observation (28 månaders medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Riskreduktion
	Observation (n = 167)	MabThera (n=167)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Överlevnad	NR	NR	0,0039	56 %
Tid till ny lymfombehandling	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Sjukdomsfri överlevnad ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Subgruppsanalys				
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) = inte uppnått; ^a: endast tillämpligt för patienter som får ett komplett respons.

Nyttan med MabThera underhållsbehandling bekräftades i alla subgrupper som analyserades, oavsett induktionsbehandling (CHOP eller R-CHOP) eller kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR eller PR) (tabell 6). MabThera underhållsbehandling förlängde signifikant medianvärdet för PFS hos patienter som svarade på CHOP induktionsbehandling (median PFS 37,5 månader jämfört med 11,6 månader, $p < 0,0001$) liksom hos dem som svarade på R-CHOP induktionsbehandling (median PFS 51,9 månader jämfört med 22,1 månader, $p = 0,0071$). Trots att subgrupperna var små, gav MabThera underhållsbehandling en signifikant fördel beträffande överlevnad för både patienter som svarade på CHOP och patienter som svarade på R-CHOP, även om en längre uppföljningsperiod krävs för att bekräfta denna observation.

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

I en randomiserad och öppen studie erhöll totalt 399 tidigare obehandlade äldre patienter (60-80 år) med diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom CHOP enligt standardbehandling (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² upp till ett maximum av 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 behandlingscykler, eller MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera administrerades under den första dagen av behandlingscykeln.

Den finala effektanalysen inkluderade samtliga randomiserade patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) och hade en mediantid för uppföljning på ca 31 månader. De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende sjukdomskaraktäristika och sjukdomsstatus vid studiestart. Den finala analysen bekräftade att R-CHOP-behandling medförde en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av händelsefri överlevnad (primär effektparameter; händelserna bestod av död, återfall eller progression av lymfom, eller insättning av ny antilymfombehandling) ($p = 0,0001$). Mediantiden för händelsefri överlevnad beräknad enligt Kaplan Meier var 35 månader för R-CHOP jämfört med 13 månader för CHOP, motsvarande en riskreduktion på 41 %. Vid 24 månader skattades överlevnaden till 68,2 % för R-CHOP jämfört med 57,4 % för CHOP. En uppföljande analys av överlevnad, gjord vid en mediantid för uppföljning på 60 månader, bekräftade fördelen med R-CHOP jämfört med CHOP ($p = 0,0071$), motsvarande en riskreduktion på 32 %.

Analysen av samtliga sekundära parametrar (responsfrekvenser, progressionsfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad, responsduration) bekräftade behandlingseffekten av R-CHOP jämfört med CHOP. Andelen komplett respons efter behandlingscykel 8 var 76,2 % i R-CHOP-gruppen och 62,4 % i CHOP-gruppen ($p = 0,0028$). Risken för sjukdomsprogress reducerades med 46 % och risken för återfall med 51 %. För samtliga patientundergrupper (kön, ålder, åldersjusterad IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, β 2-mikroglobulin, LDH, albumin, B-symtom, stor tumörbörda ("bulky"), extranodala lokalisationer, benmärgsengagemang) var riskförhållandet för händelsefri överlevnad och överlevnad (vid en jämförelse av R-CHOP med CHOP) mindre än 0,83 respektive 0,95. Enligt åldersjusterad IPI förbättrade R-CHOP utfallet både för högrisk- och lågriskpatienter.

Kliniska laboriefynd

Av 67 patienter utvärderade avseende human anti-mus antikropp (HAMA), kunde ingen respons noteras. Av 356 patienter utvärderade avseende human anti-chimär antikropp (HACA) var 1,1 % (fyra patienter) positiva.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för rituximab för alla undergrupper av den pediatrika populationen för follikulärt lymfom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för rituximab efter administrering av en engångsdos MabThera subkutan formulering 375 mg/m², 625 mg/m² och 800 mg/m² jämfördes med MabThera intravenös formulering 375 mg/m² hos patienter med follikulärt lymfom. Efter subkutan administrering är absorptionen av rituximab långsam och når maximala koncentrationer ca 3 dagar efter administrering. Baserat på data från populationsfarmakokinetiska analyser uppskattades en absolut biotillgänglighet på 71%. Rituximabexponeringen ökade dosproportionellt inom det subkutana dosintervallet från 375 mg/m² till 800 mg/m². Farmakokinetiska parametrar som clearance, distributionsvolym och eliminationshalveringstid var jämförbara för de båda formuleringarna.

Studie BP22333 (SparkThera)

En fas Ib-studie i två delar för att undersöka farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet av MabThera subkutan formulering hos patienter med follikulära lymfom (FL) som en del av underhållsbehandlingen. I del 2, administrerades MabThera subkutan formulering i fast dos på 1400 mg givet som subkutan injektion som underhållsbehandling, efter minst en cykel av MabThera givet intravenöst till patienter med follikulärt lymfom som tidigare svarat på MabThera intravenös formulering som induktionsbehandling.

Jämförelsen av data för det predikterade medianvärdet för C_{max} för MabThera subkutan formulering och intravenös formulering sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Studie BP22333 (SparkThera): Absorption – Farmakokinetiska parametrar för MabThera subkutant jämfört med MabThera intravenöst

	MabThera subkutant	MabThera intravenöst
Predikterad median C_{max} (varannan månad) µg/ml	201	209
Predikterad median C_{max} (var tredje månad) µg/ml	189	184

Medianvärdet för T_{max} vid MabThera subkutan formulering var ca 3 dagar jämfört med T_{max} för den intravenösa formuleringen som inträffade vid eller nära slutet av infusionen.

Trial BO22334 (SABRINA)

MabThera subkutan formulering i fast dos på 1400 mg administrerades subkutant i 6 cykler under induktion med 3 veckors intervall efter den första cykeln av intravenöst MabThera, hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymfom i kombination med kemoterapi. C_{max} för rituximab i serum vid cykel 7 var likartad mellan de två behandlingsgrupperna, med geometriska medelvärden (CV %) på 250,63 (19,01) µg/ml och 236,82 (29,41) µg/ml för den intravenösa respektive den subkutana formuleringen, med det resulterande geometriska medelkvoten ($C_{max, SC} / C_{max, IV}$) på 0,941 (90 % KI; 0,872, 1,015).

Distribution/Elimination

Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationen (C_{trough}) och geometriskt medelvärde för AUC_{τ} från studierna BP22333 och BO22334 sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8: Distribution/Elimination – Farmakokinetiska parametrar för MabThera subkutan jämfört med MabThera intravenöst

Studie BP22333 (SparkThera)				
	Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationer (C_{trough}) (varannan månad) $\mu\text{g/ml}$	Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationer (C_{trough}) (var tredje månad) $\mu\text{g/ml}$	Geometriskt medelvärde för $AUC_{\tau_{cykel\ 2}}$ (varannan månad) $\mu\text{g.dag/ml}$	Geometriskt medelvärde för $AUC_{\tau_{cykel\ 2}}$ (var tredje månad) $\mu\text{g.dag/ml}$
MabThera subkutan formulering	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenös formulering	25,9	10,9	4012	3947
Studie BO22334 (SABRINA)				
	Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationer (C_{trough}) före dosering vid cykel 8 $\mu\text{g/ml}$		Geometriskt medelvärde för AUC vid cykel 7 $\mu\text{g.dag/ml}$	
MabThera subkutan formulering	134,6		3778	
MabThera intravenös formulering	83,1		2734	

Baserat på data från en populationsfarmakokinetisk analys av 403 patienter med follikulära lymfom som fick subkutan och/eller intravenöst MabThera som enstaka eller upprepade infusioner av MabThera som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, var populationsestimaten för ospecifikt clearance (CL_1) 0,194 l/dag, initialt specifikt clearance (CL_2), troligen påverkade av B-cells eller tumörbörda, 0,535 l/dag samt central kompartiment distributionsvolym (V_1) 4,37 l/dag. Uppskattad median terminal eliminationshalveringstid för MabThera subkutan formulering var 29,7 dagar (intervall 9,9 till 91,2 dagar). Den analyserade datamängden innehöll 6003 kvantifierbara prover från 403 patienter som fått rituximab SC och/eller IV i studie BP22333 (3736 prover från 277 patienter) och BO22334 (2267 prover från 126 patienter). Tjugonio (0,48 %) observationer efter dosering (allt från studie BP22333) var under mätbara nivåer. Det fanns inga saknade kovariatvärden förutom B-cellsvärden vid behandlingsstart. Tumörbelastning vid behandlingsstart fanns bara i studie BO22334 .

Särskilda patientgrupper

I den kliniska studien BO22334 observerades en effekt mellan kroppsstorlek och exponeringskvoter vilket rapporterades i cykel 7, mellan den subkutana formuleringen av rituximab 1400 mg en gång var tredje vecka och den intravenösa formulering av rituximab 375 mg/m^2 en gång var tredje vecka med en C_{trough} kvot på 2,29, 1,31 och 1,41 hos patienter med lågt, medelhögt respektive högt BSA- (kroppsyta) värde (lågt BSA $\leq 1,70 \text{ m}^2$; $1,70 \text{ m}^2 < \text{medel BSA} < 1,90 \text{ m}^2$; högt BSA $\geq 1,90 \text{ m}^2$). Motsvarande AUC_{τ} förhållanden var 1,66, 1,17 och 1,32.

Det fanns inga kliniskt relevanta tecken på att farmakokinetiken för rituximab var beroende av ålder och kön.

Anti-rituximabantikroppar återfanns hos endast 13 patienter och resulterade inte i någon kliniskt relevant ökning av clearance vid steady state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rituximab har visat sig ha hög specificitet för CD20 antigenet på B-celler. Toxicitetsstudier hos cynomolgusapor har inte visat några andra effekter förutom den förväntade farmakologiska elimineringen av B-celler i perifert blod och lymfatisk vävnad.

Toxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor i doser upp till 100 mg/kg (behandling på gestationsdag 20-50) och visade inga tecken på toxicitet hos fostret förorsakat av rituximab. Däremot har farmakologiskt dosberoende låga nivåer av B-celler i de lymfoida organen observerats hos fostret, som kvarstod postnalt och följdes av en minskning av IgG-nivåer i de nyfödda djuren som berördes. Antalet B-celler återgick till det normala hos dessa djur inom 6 månader efter födseln och påverkade inte reaktionen vid vaccinering.

Standardtester för att undersöka mutageniteten har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. Inga långtidsstudier på djur har utförts för att fastställa karcinogeniteten hos rituximab.

Specifika studier för att fastställa effekten av rituximab eller rHuPH20 på fertilitet har inte utförts. I allmänna toxicitetsstudier hos cynomolgusapor observerades inga skadliga effekter på fortplantningsorganen hos hanar eller honor. Dessutom har inga effekter på spermakvalitet visats för rHuPH20.

I embryofetala utvecklingsstudier på möss orsakade rHuPH20 minskad fostervikt och förlust av implantationer vid systemisk exponering som var tillräcklig för att överskrida terapeutisk exponering på människa. Det finns inga belägg för att exponering för rHuPH20 ger upphov till dysmorfogenes (dvs teratogenes).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosdihydrat

L-metionin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan MabThera subkutan formulering och sprutans polypropen- eller polykarbonatmaterial, överföringskanyl eller injektionsnålar i rostfritt stål eller Luer-kolvproppar i polyeten.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

30 månader

Efter injektionsflaskan öppnats

När lösningen för MabThera subkutan formulering har överförts från injektionsflaskan till sprutan, är produkten fysikaliskt och kemiskt stabil i 48 timmar vid 2 °C – 8 °C och därefter under 8 timmar vid 30 °C i svagt dagsljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ska beredningen ske i kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Tillämpad förvaringstid och förvaring innan administrering är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av färglöst typ I-glas med butylgummipropp med aluminiumförslutning och avsnäppbar försegling av rosa plast, som innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Varje förpackningar innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MabThera tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, pyrogenfria, injektionsflaskor för engångsbruk. På injektionsflaskorna finns en avtagbar klisteretikett som anger styrkan, administreringsväg samt indikation. Denna klisteretikett ska tas av från injektionsflaskan och sättas på sprutan innan användning. Följande punkter ska efterföljas strikt när det gäller användning och kassering av sprutor och andra medicinska vassa föremål:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas
- Placera alla använda nålar och sprutor i en avfallsbehållare (punkteringssäkra engångsbehållare).

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 juni 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 2 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabThera 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 120 mg rituximab.

En injektionsflaska innehåller 1600 mg/13,4 ml rituximab.

Rituximab är en genetiskt framställd chimär mus/human monoklonal antikropp som består av ett glykosylerat immunglobulin med humana IgG1 konstanta regioner och murina variabla regioner av de lätta och tunga kedjorna. Antikroppen produceras av mammalie- (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renas med affinitetskromatografi och jonbytare, samt specifik viral inaktivering och reningssteg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar till opalescent, färglös till svagt guldfärgad vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabThera är indicerat för vuxna i kombination med kemoterapi vid tidigare obehandlad och recidiverad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Endast begränsade data finns tillgängliga avseende effekt och säkerhet för patienter som tidigare behandlats med monoklonala antikroppar inklusive MabThera, eller för patienter refraktära till tidigare behandling med MabThera plus kemoterapi.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

4.2 Dosering och administreringsätt

MabThera ska administreras under noggrann övervakning av erfaren sjukvårdspersonal och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning (se avsnitt 4.4)

Premedicinering bestående av ett antipyretikum och ett antihistaminläkemedel, t ex. paracetamol och difenhydramin, bör alltid administreras före varje administrering med MabThera.

Premedicinering med glukokortikoider bör övervägas om MabThera inte ges i kombination med glukokortikoidinnehållande kemoterapi.

Dosering

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering som används för vuxna patienter är en subkutan injektion med en fast dos på 1600 mg oavsett patientens kroppsytta.

Innan behandling med MabThera subkutana injektioner inleds, måste alla patienter alltid först ha fått en fullständig dos av MabThera givet som intravenös infusion med MabThera intravenös formulering (se avsnitt 4.4).

Om patienterna inte fick en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion innan övergången till subkutan administrering, ska patienterna under de efterföljande behandlingscyklerna fortsätta med MabThera intravenös formulering till dess att en fullständig intravenös dos framgångsrikt har kunnat ges.

Byte till MabThera subkutan formulering kan därför endast ske inför den andra eller efterföljande behandlingscykler.

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan formulering) och styrka ges till patienten såsom förskrivet.

MabThera subkutan formulering är inte avsett för intravenös administrering och ska enbart ges via subkutan injektion. Styrkan 1600 mg är enbart avsedd för subkutan injektion vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Profylax med adekvat hydrering och administrering av medel som minskar urinsyraproduktionen bör påbörjas 48 timmar innan behandlingen påbörjas för KLL-patienter för att minska risken för tumörllyssyndrom. För KLL-patienter vars lymfocytnivåer är $>25 \times 10^9/l$ rekommenderas att administrera prednison/prednisolon 100 mg intravenöst strax innan administrering med MabThera för att minska frekvensen och svårighetsgraden av akuta infusionsreaktioner och/eller cytokinfrisättningssyndrom.

Den rekommenderade dosen av MabThera i kombination med kemoterapi vid tidigare obehandlad KLL och vid återfall/refraktär sjukdom är: MabThera intravenös formulering 375 mg/m² kroppsytare administrerat dag 0 i den första behandlingscykeln följt av MabThera subkutan formulering injicerat med en fast dos på 1600 mg per cykel på dag 1 i varje efterföljande cykel (totalt 6 cykler). Kemoterapin bör ges efter MabThera-administreringen.

Dosjusteringar under behandling

Ingen dosjustering av MabThera rekommenderas. När MabThera ges i kombination med kemoterapi, bör standardiserade dosjusteringar för de kemoterapeutiska läkemedlen tillämpas (se avsnitt 4.8).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av MabThera hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter (> 65 år).

Administreringssätt

Subkutana injektioner

MabThera 1600 mg subkutan formulering ska endast ges som subkutan injektion, under ca 7 minuter. Den subkutana injektionsnålen får endast fästas på sprutan omedelbart före administrering för att undvika en potentiell tilltäppning av kanylen.

MabThera subkutan formulering ska injiceras subkutant i bukväggen men aldrig i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.

Inga data finns tillgängliga på huruvida man kan utföra injektionen på andra ställen på kroppen, därför ska injektionerna begränsas till bukväggen.

Under behandlingsomgången med MabThera subkutan formulering, bör andra läkemedel för subkutan administrering helst ges på andra områden.

Om en injektion avbryts kan den om lämpligt återupptas på samma eller ett annat ställe.

Intravenös infusion

För information om doseringsanvisningar och administreringssätt för MabThera 100 mg och 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, hänvisas till deras respektive produktresuméer (SPC).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, hyaluronidas eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Den information som lämnas i avsnitt 4.4 avser användning av MabThera subkutan formulering på de godkända indikationerna dvs *Behandling av non-Hodgkins lymfom (styrka 1400 mg) och Behandling av kronisk lymfatisk leukemi (styrka 1600 mg)*. För information om de övriga indikationerna, hänvisas till produktresuméerna (SPC) för MabThera intravenös formulering.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Användning av MabThera kan associeras med en ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienter måste övervakas med regelbundna intervaller för nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML. Om PML misstänks, måste fortsatt behandling avbrytas till dess att PML har uteslutits. Läkaren ska utvärdera patienten för att avgöra om symtomen visar på neurologisk nedsättning, och om så är fallet, om dessa symtom möjligen skulle kunna tyda på PML. Konsultation med en neurolog bör övervägas om det är kliniskt indicerat.

Om det finns några tvivel ska ytterligare utredning inklusive MRI företrädesvis med kontrast, CSF-test för JC-virus DNA och upprepade neurologiska utredningar, övervägas.

Läkaren ska vara särskilt observant på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker själv (t ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom). Patienter ska också få rådet att informera sin partner eller vårdgivare om sin behandling eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte själv är medveten om.

Om en patient utvecklar PML måste behandling med MabThera sättas ut permanent.

Efter återställande av immunsystemet hos immunförsvagade patienter med PML har stabilisering eller förbättring setts. Det är fortfarande okänt om tidig upptäckt av PML och avbruten MabThera-behandling kan leda till liknande stabilisering eller förbättring.

Infusions-/administrationsrelaterade reaktioner

MabThera associeras med infusions-/administrationsrelaterade reaktioner, vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Cytokinfrisättningssyndrom kan kliniskt sett vara svårskiljbara från akuta överkänslighetsreaktioner.

Dessa reaktioner som inkluderar cytokinfrisättningssyndrom, tumörlyssyndrom och anafylaktiska och överkänslighetsreaktioner, beskrivs nedan. De är inte specifikt relaterade till administreringssättet av MabThera och kan observeras med båda formuleringarna.

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång har rapporterats efter marknadsintroduktionen av den intravenösa formuleringen av MabThera, vilka inträder från 30 minuter till 2 timmar efter start av den första intravenösa infusionen med MabThera. Dessa reaktioner kännetecknades av pulmonella händelser och i vissa fall ingick snabb tumörlyssyndrom och tecken på tumörlyssyndrom i tillägg till feber, frossa, stelhet, hypotension, urtikaria, angioödem och andra symtom (se avsnitt 4.8).

Allvarligt cytokinfrisättningssyndrom karakteriseras av svår dyspné ofta förenad med bronkospasm och hypoxi. Dessutom förekommer feber, frossa, stelhet, urtikaria och angioödem. Syndromet kan uppvisa tecken på tumörlyssyndrom såsom hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperfosfatemi, akut njurinsufficiens och laktatdehydrogenas (LDH)-stegring och kan vara associerat med akut andningsinsufficiens och död. Med den akuta respiratoriska svikten kan pulmonella lunginfiltrat eller ödem förekomma (fynd vid lungröntgen). Syndromet uppkommer vanligen inom en till två timmar efter att första infusionen påbörjats. Patienter med känd lunginsufficiens eller med tumörinfiltrat i lungorna kan löpa större risk och ska behandlas med stor försiktighet. Infusionen ska omedelbart avbrytas om patienten utvecklar symtom på svår cytokinfrisättning (se avsnitt 4.2) och ges optimal symtomatisk behandling. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring av tillståndet ska dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörlyssyndrom och lunginfiltrat försvunnit eller uteslutits. Det är ovanligt att upprepad behandling av patienter, vars reaktioner helt gått tillbaka, på nytt gett upphov till allvarligt cytokinfrisättningssyndrom.

Patienter med stor tumörbörda eller ett stort antal ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulerande maligna celler, så som patienter med KLL vilka kan löpa större risk för utveckling av särskilt allvarligt cytokinfrisättningssyndrom, bör behandlas med yttersta försiktighet. Dessa patienter måste övervakas mycket noggrant under den första infusionen. För dessa patienter bör man överväga en reducerad infusionshastighet under den första infusionen eller en delad dosering under två dygn under den första cykeln och de efterföljande cyklerna om antalet lymfocyter fortfarande är $>25 \times 10^9/l$.

Anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter intravenös administrering av proteiner till patienter. Typiskt för dessa reaktioner är att de, i motsats till cytokinfrisättningssyndromet, inträffar inom några minuter efter det att infusionen påbörjats. Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner, som t ex. epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, ska finnas tillgängliga för akut insättande i händelse av en allergisk reaktion orsakad av MabThera. Kliniska tecken på anafylaxi kan likna de vid ett cytokinfrisättningssyndrom (se ovan). Reaktioner som hänför sig till överkänslighet har rapporterats mindre frekvent än de som relateras till cytokinfrisättning.

I vissa fall rapporterades ytterligare reaktioner vilka var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni.

Eftersom hypotension kan inträffa vid administrering av MabThera bör utsättning av antihypertensiva läkemedel övervägas 12 timmar innan MabThera ges.

Infusionsrelaterade biverkningar av alla typer har observerats hos 77 % av patienterna behandlade med intravenös formulering av MabThera (inklusive cytokinfrisättningssyndrom med hypotension och bronkospasm hos 10 % av patienterna) se avsnitt 4.8. Dessa symtom är vanligtvis reversibla efter avbrytande av infusionen och följt av behandling med ett antipyretikum och ett antihistamin. I vissa

fall kan behandling med syrgas, koksaltinfusion, bronkdilaterare och glukokortikoider behövas. För svåra reaktioner hänvisas till texten ovan om cytokinfrisättningsyndromet.

Administrationsrelaterade reaktioner har observerats hos upp till 50 % av patienterna som behandlats med MabThera subkutan formulering i kliniska studier. De reaktioner som uppträdde inom 24 timmar efter den subkutana injektionen bestod främst av rodnad, klåda, utslag och reaktioner på injektionsstället såsom smärta, svullnad och rodnad. Reaktionerna var i allmänhet milda eller måttliga (grad 1 eller 2) samt av övergående natur (se avsnitt 4.8).

Lokala hudreaktioner var mycket vanligt hos patienter som fick subkutan MabThera i kliniska studier. Symptomen inkluderade smärta, svullnad, induration, blödning, rodnad, klåda och utslag (se avsnitt 4.8). Vissa lokala hudreaktioner inträffade mer än 24 timmar efter subkutan administrering med MabThera. Majoriteten av lokala hudreaktioner som sågs efter administrering av MabThera subkutan formulering var milda eller måttliga och försvann utan någon särskild behandling.

Innan behandling med MabThera subkutana injektioner inleds, måste alla patienter alltid först ha erhållit en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion med MabThera intravenös formulering. Den största risken att drabbas av en administrationsrelaterad reaktion ses i allmänhet under första cykeln. Genom att inleda behandlingen med MabThera som intravenös infusion kan detta möjliggöra en bättre hantering av administrationsreaktionerna genom att bromsa eller stoppa den intravenösa infusionen.

Om patienterna inte fick en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion innan övergången till subkutan administrering, ska patienterna under de efterföljande behandlingscyklerna fortsätta med MabThera intravenös formulering till dess att en fullständig intravenös dos framgångsrikt har kunnat ges. Byte till MabThera subkutan formulering kan därför endast ske inför den andra eller efterföljande behandlingscykler.

Liksom för den intravenösa formuleringen bör MabThera subkutan formulering administreras i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning och under noggrann övervakning av erfaren sjukvårdspersonal. Premedicinering bestående av ett analgetikum/ antipyretikum och ett antihistamin bör alltid administreras före varje dos av MabThera subkutan formulering. Premedicinering med glukokortikoider bör också övervägas.

Patienterna bör observeras under minst 15 minuter efter subkutan administrering av MabThera. En längre period kan vara lämplig hos patienter med en ökad risk för överkänslighetsreaktioner.

Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sin behandlande läkare om symptom som tyder på allvarlig överkänslighetsreaktion eller cytokinfrisättningsyndrom inträffar någon gång efter administrering av läkemedlet.

Hjärtat

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och/eller hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter med kardiell anamnes och/eller som behandlats med kardiotoxisk kemoterapi ska övervakas noga.

Hematologisk toxicitet

Även om MabThera i monoterapi inte är myelosuppressiv, ska försiktighet iaktas när behandling av patienter med neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 75 \times 10^9/l$ övervägs eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp är begränsad. MabThera intravenös formulering har använts hos 21 patienter som genomgick autolog benmärgstransplantation och hos andra riskgrupper med en förmodad reducerad benmärgsfunktion utan att inducera myelotoxicitet.

Komplett blodstatus, inklusive neutrofil- och trombocyträkning, bör kontrolleras regelbundet vid MabThera-behandling.

Infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive de med dödlig utgång, kan inträffa vid behandling med MabThera (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte administreras till patienter med en aktiv svår infektion (t ex. tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3).

Läkare ska iaktta försiktighet vid övervägande av användning av MabThera på patienter med en anamnes av återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som ytterligare kan öka mottagligheten för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.8).

Fall av hepatit B-reakivering inklusive fulminant hepatit med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fått MabThera intravenös formulering. Majoriteten av dessa patienter var även exponerade för cytostatika. Begränsad information från en studie hos patienter med återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi antyder att MabThera-behandling även kan försämra utfallet av primära hepatit-B infektioner. Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startas och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Mycket sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter marknadsintroduktionen av MabThera intravenös formulering vid behandling av KLL (se avsnitt 4.8). Majoriteten av patienterna hade fått rituximab i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner efter behandling med MabThera har inte studerats hos patienter med NHL och KLL och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med MabThera kan få vaccinationer med avdödade vacciner. Svansfrekvensen kan emellertid vara lägre med avdödade vacciner. I en icke randomiserad studie, hade patienter med relapsrad låggradig NHL, som fick MabThera intravenös formulering i monoterapi vid jämförelse med friska obehandlade kontroller, lägre svansfrekvens på stelkrampsvaccination (16 % jämfört med 81 %) och Keyhole Limpet-hemocyanin (KLH) neoantigen (4 % jämfört med 69 % vid en uppskattning av >2 gånger så stor ökning i antikroppstiter). För patienter med KLL är resultaten troligen liknande med tanke på likheterna mellan de båda sjukdomarna, men detta har inte studerats i kliniska studier.

Medelvärde av pre-terapeutisk antikroppstiter mot en rad olika antigener (streptokockpneumoni, influensa A, påssjuka, röda hund och vattkoppor) kvarstod under minst 6 månader efter behandling med MabThera.

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För tillfället finns begränsade data över möjliga interaktioner med MabThera.

Hos KLL patienter, verkade samtidig behandling med MabThera inte ha någon effekt på fludarabins eller cyklofosfamids farmakokinetik. Dessutom var det heller ingen tydlig effekt av fludarabin och cyklofosfamid på MabTheras farmakokinetik.

Patienter med titrar av humana antimuskler eller humana anti-chimära antikroppar (HAMA/HACA) kan få allergiska- eller överkänslighetsreaktioner vid behandling med andra diagnostiska eller terapeutiska monoklonala antikroppar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av den långa retentionstiden för rituximab hos patienter med låga halter av B-celler ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 12 månader efter avslutad behandling med MabThera.

Graviditet

IgG immunoglobuliner passerar placentabarriären.

B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mamma exponerats för MabThera har inte undersökts i kliniska studier. Det finns inte tillräckliga och välkontrollerade data från studier på gravida kvinnor, däremot har övergående förlust av B-celler och lymfocytopeni rapporterats hos några nyfödda vars mödrar har exponerats för MabThera under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). På grund av detta ska MabThera inte administreras till gravida kvinnor om inte de möjliga fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Det är inte känt om rituximab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom maternellt IgG utsöndras i bröstmjolk, och rituximab detekterades i mjölken från digivande apor, ska kvinnor emellertid inte amma då de behandlas med MabThera och i 12 månader efter avslutad MabThera-behandling.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på skadliga effekter av rituximab eller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) på fortplantningsorganen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna av MabThera på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts, men den farmakologiska effekten och de biverkningar som hittills rapporterats tyder på ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De uppgifter som lämnas i detta avsnitt avser användning av MabThera inom onkologi. För information om de autoimmuna indikationerna hänvisas till produktresuméerna för MabThera intravenös formulering.

Summering av säkerhetsprofilen

Under utvecklingsprogrammet var säkerhetsprofilen för MabThera subkutan formulering jämförbar med den för intravenösa formuleringen med undantag för lokala hudreaktioner.

Lokala hudreaktioner, inklusive reaktioner vid injektionsstället, var mycket vanligt hos patienter som fick MabThera subkutan formulering. I NHL fas 3 studien SABRINA (BO22334) rapporterades lokala hudreaktioner hos upp till 20 % av patienterna som fick subkutant MabThera. De vanligaste lokala hudreaktionerna i den behandlingsgrupp som behandlats med MabThera subkutant var rodnad vid injektionsstället (13%), smärta vid injektionsstället (7%) och ödem vid injektionsstället (4%).

Biverkningar som sågs efter subkutan administrering var milda eller måttliga, bortsett från en patient som rapporterade en lokal hudreaktion (utslag vid injektionsstället) av intensitet motsvarande grad 3 efter den första administreringen av MabThera subkutant (cykel 2). I gruppen som behandlats med MabThera subkutant var lokala hudreaktioner av alla grader vanligast under den första subkutana behandlingscykeln (cykel 2), följt av den andra subkutana behandlingscykeln och minskade därefter vid efterföljande injektioner. Liknande biverkningar observerades i KLL studien SAWYER (BO25341) och rapporterades hos upp till 42% av patienterna i gruppen som fick MabThera subkutant. De vanligaste lokala hudreaktionerna var rodnad (26%), smärta (16%) och svullnad (5%) vid injektionsstället. Två patienter i SAWYER studien fick lokala hudreaktioner (rodnad, smärta och svullnad vid injektionsstället) av grad 3.

Biverkningar som rapporterats för MabThera subkutan formulering

Risken för akuta administrationsrelaterade reaktioner i samband med den subkutana formuleringen av MabThera utvärderades i tre kliniska studier: SparkThera och SABRINA (två NHL-studier) och KLL studien SAWYER.

I SABRINA studien rapporterades svåra administrationsrelaterade reaktioner (grad ≥ 3) hos två patienter (2%) efter administrering av MabThera subkutan formulering. Dessa biverkningar var utslag vid injektionsstället och muntorrhet av grad 3.

I SparkThera studien rapporterades inga allvarliga administrationsrelaterade reaktioner.

I studien SAWYER (BO25341) rapporterades allvarliga administreringsrelaterade reaktioner (grad ≥ 3) hos 4 patienter (5%) efter MabThera subkutan administrering. Dessa biverkningar var trombocytopeni av grad 4 och ångest av grad 3, rodnad vid injektionsstället och urtikaria.

Biverkningar som rapporterats för MabThera intravenös formulering

Erfarenhet från non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Den sammantagna säkerhetsprofilen av MabThera vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi är baserad på data från patienter från kliniska studier och från data som inkommit efter marknadsintroduktionen. Dessa patienter var behandlade med antingen MabThera i monoterapi (som induktionsbehandling eller underhållningsbehandling efter induktionsbehandlingen) eller i kombination med kemoterapi.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som fick MabThera var infusionsrelaterade reaktioner som uppstod hos majoriteten av patienterna under den första infusionen. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och är mindre än 1 % efter åtta doser av MabThera.

Infektioner (framförallt bakteriella och virala) uppstod hos ungefär 30-55 % av patienterna med NHL och hos 30-50 % av patienterna med KLL i kliniska studier.

De mest frekventa rapporterade eller observerade, allvarliga biverkningarna var:

- Infusionsrelaterade reaktioner (inklusive cytokinfrisättningsyndrom, tumörlyssyndrom), se avsnitt 4.4
- Infektioner, se avsnitt 4.4
- Hjärt-kärlrubbningar, se avsnitt 4.4

Andra allvarliga biverkningar som rapporterats är hepatit B-reakivering och PML (se avsnitt 4.4)

Förekomsten av biverkningar som har rapporterats med MabThera enbart eller i kombination med cytostatika summeras i tabell 1. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde och är presenterade efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningar som bara identifierats efter marknadsintroduktion, och där frekvens inte kunnat uppskattats, är listade under ”Ingen känd frekvens”.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion hos patienter med NHL och KLL behandlade med MabThera monoterapi/underhållsbehandling eller i kombination med kemoterapi

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	bakteriella infektioner, virala infektioner, +bronkit	sepsis, +pneumoni, +febril infektion, +herpes zoster, +infektion i andningsvägarna, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, +akut bronkit, sinuit, hepatit B ¹		allvarlig virus-infektion ²		
Blodet och lymfsystemet	neutropeni, leukopeni, +febril neutropeni, +trombocytopeni	anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulationsrubbningsar, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, lymfadenopati		övergående IgM-stegring i serum ³	fördrojd neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterade reaktioner ⁴ , angioödem	hypersensitivitet		anafylaxi	tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningsyndrom ⁴ , serumsjuka	infusionsrelaterad akut reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktminskning, perifert ödem, ansiktsödem, LDH-stegring, hypokalcemi				
Psykiska störningar			depression, nervositet			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi, hypestesi, agitation, sömnlöshet, vasodilatation, yrsel, oro	dysgeusi		perifer neuropati, facialisför-lamning ⁵	kranial neuropati, förlust av andra sinnes-förmågor ⁵
Ögon		lakrimationstörningar, konjunktivit			svår förlust av synförmågan ⁵	
Öron och balansorgan		tinnitus, smärta i öronen				förlust av hörseln ⁵

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat		+hjärtinfarkt ^{4 och 6} , arytmi, +förmaksflimmer, takykardi, +hjärtpåverkan	+vänster hjärtkammarsvikt, +supraventrikulär takykardi, +ventrikulär takykardi, +angina, +myokardischemi, bradykardi	svåra hjärt-rubbningar ^{4 och 6}	hjärtsvikt ^{4 och 6}	
Blodkärl		hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension			vaskulit (övertvägande kutan), leukocytoklastisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		bronkospasm ⁴ , respiratorisk sjukdom, bröstsmärta, dyspné, ökad hosta, rinit	astma, bronkiolitis obliterans, lungsjukdom, hypoxi	interstitiell lungsjukdom ⁷	andningsinsufficiens ⁴	lunginfiltration
Magtarmkanalen	illamående	kräkning, diarré, buksmärta, dysfagi, stomatit, förstoppning, dyspepsi, anorexi, halsirritation	förstorad buk		gastrointestinal perforation ⁷	
Hud och subkutan vävnad	pruritus, hudutslag, +alopeci	urtikaria, svettningar, natliga svettningar, +hudpåverkan			svåra bullösa hudreaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermalnekrolys (Lyells syndrom) ⁷	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		hypertoni, myalgi, artragi, ryggvärk, ont i nacken, värk				

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar					njurinsufficiens ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, frysningar, asteni, huvudvärk	tumörsmärta, rodnad, sjukdomskänsla, förkylningssyndrom, ⁺ trötthet, ⁺ frossa, ⁺ multi-organsvikt ⁴	smärta vid infusionsstället			
Undersökningar	minskade IgG-nivåer					
<p>För varje biverkning baserades den beräknade frekvensen på alla grader av reaktioner (från mild till svår), förutom för biverkningar markerade med "+" där frekvensen endast baserades på svåra (\geq grad 3 NCI common toxicity criteria) reaktioner. Endast den högsta frekvensen som observerades i studierna har rapporterats</p> <p>¹ innefattar reaktivering och primära infektioner; frekvens baserad på R-FC regimen vid återfall/refraktär KLL</p> <p>² se också avsnitt infektioner nedan</p> <p>³ se också avsnitt hematologiska biverkningar nedan</p> <p>⁴ se också avsnitt infusionrelaterade reaktioner nedan. Sällsynta fall med dödlig utgång har rapporterats</p> <p>⁵ tecken och symtom på kranial neuropati. Uppkommen vid olika tidpunkter upp till flera månader efter avslutad behandling med MabThera</p> <p>⁶ observerat huvudsakligen hos patienter med tidigare hjärtproblem och/eller hjärttoxisk kemoterapi och var främst associerade med infusionsrelaterade reaktioner</p> <p>⁷ inkluderar fall med dödlig utgång</p>						

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier, men rapporterades med en likvärdig eller lägre incidens i behandlingsgruppen med MabThera jämfört med kontrollgruppen: hematotoxicitet, neutropen infektion, urinvägsinfektion, sensorisk störning, pyrexia.

Tecken och symtom på en infusionsrelaterad reaktion rapporterades hos mer än 50 % av patienterna i kliniska studier med MabThera intravenös formulering. Dessa sågs främst under den första infusionen, vanligen under de första en till två timmarna. Dessa symtom omfattade i huvudsak feber, frossa och stelhet. Andra symtom inkluderade hudrodnad, angioödem, bronkospasm, kräkningar, illamående, urtikaria/utslag, trötthet, huvudvärk, halsirritation, rinit, klåda, värk, takykardi, hypertension, hypotension, dyspné, dyspepsi, asteni och tecken på tumörlyssyndrom. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (såsom bronkospasm, hypotension) förekom i upp till 12 % av fallen. Ytterligare reaktioner som rapporterats i några fall var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni. Försämring av existerande hjärtproblem såsom angina pectoris eller hjärtsvikt eller allvarliga hjärtrubbningar (hjärtsvikt, hjärtinfarkt, förmaksflimmer), lungödem, multipel organsvikt, tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningssyndrom, njursvikt och respiratorisk svikt rapporterades i lägre eller okänd frekvens. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskade väsentligt med efterföljande intravenösa infusioner och utgör < 1 % av patienterna efter den åttonde cykeln av MabThera (- innehållande) behandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

MabThera framkallade B-cellsdepletion hos ca 70-80 % av patienterna men associerades med en minskad mängd immunoglobuliner i serum hos endast en minoritet av patienterna.

Lokaliserad candidainfektion och Herpes zoster rapporterades med en högre incidens i gruppen behandlad med MabThera i randomiserade studier. Svåra infektioner rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som behandlats med MabThera i monoterapi. Högre frekvens av infektioner överlag, inklusive grad 3- och 4-infektioner, observerades vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år vid jämförelse med kontrollgruppen. Ingen kumulativ toxicitet i form av infektioner rapporterades över en 2-årig behandlingsperiod. Dessutom har andra allvarliga virusinfektioner antingen nya, reaktiverade eller försämrade, några med dödlig utgång, rapporterats vid MabThera-behandling. Majoriteten av patienterna hade behandlats med MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation. Exempel på dessa allvarliga virusinfektioner är infektioner orsakade av herpesvirus (Cytomegalovirus, Varicella Zoster-virus och Herpes Simplex-virus), JC-virus (progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) och hepatit C-virus. Fall av PML med dödlig utgång som uppkommit efter sjukdomsprogression och upprepad behandling har även rapporterats i kliniska studier. Fall av hepatit B-reakivering har rapporterats, majoriteten av de patienterna fick MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Hos patienter med återfall/refraktär KLL var incidensen av hepatit B infektion av grad 3/4 (reakivering och primär infektion) 2% i R-FC gruppen jämfört med 0% i FC gruppen. Progression av Kaposi sarkom har observerats vid behandling med MabThera hos patienter med existerande Kaposi sarkom. Dessa fall uppstod vid ej godkända indikationer och majoriteten av patienterna var HIV-positiva.

Hematologiska biverkningar

I kliniska studier med MabThera i monoterapi givet i 4 veckor, uppstod i en minoritet av patienterna hematologiska abnormaliteter och de var vanligen milda och reversibla. Svår (grad 3/4) neutropeni rapporterades hos 4,2 %, anemi hos 1,1 % och trombocytopeni hos 1,7 % av patienterna. Vid underhållsbehandling med MabThera i upp till 2 år, rapporterades leukopeni (5 % jämfört med 2 %, grad 3/4) och neutropeni (10 % jämfört med 4 %, grad 3/4) vid en högre incidens i jämförelse med kontrollgruppen. Incidensen av trombocytopeni var låg (<1 %, grad 3/4) och det fanns ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna. I studier med MabThera i kombination med kemoterapi, rapporterades under behandlingens gång oftare grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % jämfört med CHOP 79 %, R-FC 23% jämfört med FC 12%), grad 3/4 neutropeni (R-CVP 24 % jämfört med CVP 14 %; R-CHOP 97 % jämfört med CHOP 88 %, R-FC 30% jämfört med FC 19% hos tidigare obehandlad KLL), grad 3/4 pancytopeni (R-FC 3% jämfört med FC 1% hos tidigare obehandlad KLL) med högre frekvens jämfört med enbart kemoterapi. Däremot var den högre incidensen neutropeni hos patienter behandlade med MabThera och kemoterapi inte associerad med en högre incidens av infektioner och infestationer i jämförelse med patienter behandlade med enbart kemoterapi. Studier med MabThera intravenös formulering på tidigare obehandlad och återfall/refraktär KLL har visat att i upp till 25% av patienterna behandlade med R-FC var neutropenin förlängd (definierat som neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ som kvarstod mellan dag 24 och 42 efter sista dosen) eller inträffade med sen debut (definierat som neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ efter dag 42 efter sista dosen hos patienter utan tidigare förlängd neutropeni eller som återhämtat sig före dag 42) efter behandling med MabThera plus FC. Ingen skillnad rapporterades för incidensen av anemi. Några fall av fördröjd neutropeni, som uppstått mer än fyra veckor efter sista infusionen av MabThera har rapporterats. I studien för första linjens behandling av KLL, upplevde patienterna i Binet stadium C mer biverkningar i R-FC-behandlingsgruppen jämfört med FC-behandlingsgruppen (R-FC 83 % jämfört med FC 71 %). I studien med återfall/refraktär KLL, rapporterades trombocytopeni av grad 3/4 hos 11 % av patienterna i R-FC-gruppen jämfört med 9 % av patienterna i FC-gruppen.

I studier med MabThera på patienter med Waldenströms makroglobulinemi, observerades övergående IgM-stegringar i serum efter behandlingens början, vilket kan vara associerad med hyperviskositet och relaterade symtom. Den övergående ökningen av IgM återgick vanligen till åtminstone de ursprungliga nivåerna inom 4 månader.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärt-kärlbiverkningar rapporterades hos 18,8 % av patienterna under kliniska studier med MabThera i monoterapi varav de mest frekvent rapporterade händelserna var hypotension och hypertension. Fall av grad 3- eller 4-arytmi (inklusive ventrikulär och supraventrikulär takykardi) och angina pectoris under infusion rapporterades. Vid underhållsbehandling var incidensen av grad 3/4 hjärtfel jämförbar mellan patienter behandlade med MabThera och kontrollgruppen. Kardiella händelser rapporterades

som allvarliga biverkningar (inklusive förmaksflimmer, myokardinfarkt, vänsterkammarsvikt, myokard ischemi) hos 3 % av patienterna som behandlades med MabThera jämfört med <1 % av de i kontrollgruppen. I studier som utvärderar MabThera i kombination med kemoterapi, var incidensen av grad 3 och 4 hjärtarytmier, övervägande supraventrikulära arytmier såsom takykardi och förmaksflimmer/-fladder, högre i R-CHOP-gruppen (14 patienter, 6,9 %) i jämförelse med CHOP-gruppen (3 patienter, 1,5 %). Alla dessa arytmier uppstod antingen i samband med en MabThera-infusion eller var associerade med predisponerade tillstånd såsom feber, infektion, akut hjärtinfarkt eller existerande respiratorisk- och kardiovaskulär sjukdom. Ingen skillnad observerades i incidensen av andra grad 3 och 4 hjärthändelser inklusive hjärtsvikt, myokardsjukdom och manifest kranskärlssjukdom mellan R-CHOP- och CHOP-gruppen. Vid KLL var den totala incidensen av hjärtbiverkningar av grad 3 eller 4 låg både i studien för första linjens behandling (4% R-FC, 3% FC) och i studien med återfall/refraktär KLL (4% R-FC, 4% FC).

Andningsvägar

Fall av interstitiell lungsjukdom, några med dödlig utgång, har rapporterats.

Neurologiska rubbningar

Under behandlingsperioden (induktionsbehandling med R-CHOP i som mest åtta cykler) upplevde fyra patienter (2 %), som alla hade kardiovaskulära riskfaktorer och behandlades med R-CHOP, tromboembolisk cerebrovaskulära händelser under första behandlingscykeln. Det var ingen skillnad i incidensen av andra tromboemboliska händelser mellan behandlingsgrupperna. Däremot fick tre patienter (1,5 %) i CHOP-gruppen cerebrovaskulära händelser, som alla uppstod under uppföljningstiden. Vid KLL var den totala incidensen av nervsystembiverkningar av grad 3 eller 4 låg både i studien för första linjens behandling (4% R-FC, 4% FC) och i studien med återfall/refraktär KLL (3% R-FC, 3% FC).

Fall av PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och förändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Gastrointestinala rubbningar

Gastrointestinal perforation som i vissa fall lett till dödsfall har observerats hos patienter som behandlats med MabThera mot non-Hodgkins lymfom (NHL). I majoriteten av dessa fall administrerades MabThera tillsammans med kemoterapi.

IgG-nivåer

I de kliniska studierna som studerade MabThera som underhållsbehandling vid relapsande/refraktära föllikulära lymfom var de mediana IgG-nivåerna under den lägsta gränsen för normalvärdet (LLN) (<7 g/l) i både observationsgruppen och MabThera-gruppen efter induktionsbehandling. I observationsgruppen ökade IgG nivåerna efterhand till över LLN, men i MabThera-gruppen förblev de konstanta. Andelen patienter med IgG-nivåer under LLN var ungefär 60 % i MabThera-gruppen under hela den 2 åriga behandlingsperioden, medan andelen minskade i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Patientundergrupper - MabThera i monoterapi

Äldre patienter (≥ 65 år):

Incidensen av biverkningar av alla grader och grad 3/4 var lika hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år).

Stor tumörbörda:

Det var en högre incidens av grad 3/4 biverkningar hos patienter med stor tumörbörda än hos patienter utan stor tumörbörda (25,6 % jämfört med 15,4 %) Incidensen av biverkningar av någon grad var liknande i de två grupperna.

Förnyad behandling:

Andelen patienter som rapporterade biverkningar efter förnyad behandling med ytterligare kurer av MabThera var ungefär densamma som andelen patienter som rapporterade biverkningar efter initial exponering (för någon grad och för grad 3/4 biverkningar).

Patientundergrupper – MabThera i kombinationsbehandling

Äldre patienter (≥ 65 år)

Incidensen av grad 3/4 blod- och lymfatiska biverkningar var högre hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år) med tidigare obehandlad KLL eller återfall/refraktär KLL.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet med doser högre än den godkända dosen av MabThera intravenös formulering är tillgängliga från kliniska studier på människa. Den högsta intravenösa dosen av MabThera som testats på människor hittills är 5000 mg (2250 mg/m^2). Denna dos testades i en dosupptrappingsstudie hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Inga ytterligare säkerhetssignaler identifierades. Hos patienter som får en överdos bör infusionen omedelbart avbrytas och patienterna noga övervakas.

Tre patienter i studien SABRINA (BO22334) med MabThera subkutan NHL formulering fick oavsiktligt subkutan formulering administrerat intravenöst med en maximal dos av 2780 mg rituximab, utan någon ogynnsam effekt.

Patienter som får en överdos eller felmedicinering med MabThera ska noga övervakas.

Fem fall av överdosering med MabThera har rapporterats efter marknadsintroduktion. Tre fall hade inga rapporterade biverkningar. De två fall av biverkningar som rapporterades var influensaliknande symtom efter en dos på 1,8 g rituximab och fatal andningssvikt efter en dos på 2 g rituximab.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska ämnen, monoklonala antikroppar, ATC-kod L01X C02

MabThera subkutan formulering innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), ett enzym som används för att öka spridningen och absorptionen av samtidigt administrerade substanser när de ges subkutant.

Rituximab binder specifikt till det transmembrana antigenet, CD20, ett icke glykosylerat fosfoprotein, lokaliserat på pre-B- och mogna B-lymfocyter. Antigenet uttrycks på > 95 % av alla B-cells non-Hodgkins lymfom.

CD20 återfinns både på normala och maligna B-celler, men inte på hematopoietiska stamceller, pro-B-celler, normala plasmaceller eller annan normal vävnad. Detta antigen internaliseras inte vid antikroppsbindning och secernerar inte från cellytan. CD20 cirkulerar inte i plasma som ett fritt antigen och konkurrerar således inte om antikroppsbindningen.

Fab-domänen hos rituximab binder till CD20 antigenet på B-lymfocyter och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys. Möjliga mekanismer för effektormedierad lys av celler inkluderar komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) som ett resultat av C1q-bindningen och antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) medierad av en eller flera Fc γ -receptorer på ytan av granulocyter, makrofager och NK-celler. Genom bindning till CD20 antigenet på B-lymfocyter har rituximab även visats inducera celledöd via apoptos.

Antalet perifera B-celler sjönk under normalvärdet efter att den första infusionen med MabThera fullföljts. Hos patienter behandlade för hematologiska maligniteter började B-cellsnivåerna att återhämta sig inom 6 månader efter avslutad behandling och generellt återgå till normala värden inom 12 månader efter avslutad behandling, även om det hos vissa patienter kan ta längre tid (upp till en median återhämtningstid på 23 månader efter induktionsbehandling). Hos patienter med reumatoid artrit observerades en omedelbar minskning av antalet B-celler i perifert blod efter två MabThera-infusioner på 1000 mg givna med 14 dagars intervall. Antalet B-celler i perifert blod började återkomma från vecka 24 och normalisering av B-cellsnivåerna observerades hos majoriteten av patienterna efter 40 veckor, oavsett om MabThera gavs som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Klinisk erfarenhet av MabThera subkutan formulering hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi

En fas Ib, multicenter, randomiserad, öppen studie i två delar med parallella grupper utfördes på patienter med tidigare obehandlad KLL, för att undersöka "non inferiority" av den farmakokinetiska profilen samt effekt och säkerhet för MabThera subkutan formulering i kombination med kemoterapi.

Målet med den första delen av studien var att välja en dos för MabThera subkutan formulering som resulterade i jämförbara dalkoncentrationer (C_{trough}) i serum för MabThera subkutan formulering jämfört med MabThera intravenös formulering. Totalt 64 patienter med KLL inkluderades vid något tillfälle under deras behandling med MabThera intravenös formulering i kombination med kemoterapi. Dosen 1600 mg för MabThera subkutan formulering valdes för den andra delen av studien.

Målet med den andra delen av studien var att fastställa "non inferiority" för observerade dalkoncentrationer (C_{trough}) för den fastställda MabThera subkutana dosen och referensen MabThera intravenös dos.

Totalt 176 patienter med KLL randomiserades till följande två behandlingsgrupper:

- MabThera subkutant (n = 88): en första cykel med 375 mg/m² MabThera intravenöst i kombination med kemoterapi plus efterföljande cykler (2-6) med 1600 mg MabThera subkutant i kombination med kemoterapi.
- MabThera intravenöst (n = 88): en första cykel med 375 mg/m² MabThera intravenöst i kombination med kemoterapi följt av upp till 5 cykler med 500 mg/m² MabThera intravenöst i kombination med kemoterapi.

Responserna var lika i behandlingsgrupperna, med en responsfrekvens på 80,7 % (95% KI: 70,9; 88,3) i MabThera intravenös grupp och 85,2% (95% KI: 76,1; 91,9) i MabThera subkutan grupp. Punktskattningen av komplett responsfrekvens var 33,0 % (95% KI: 23,3; 43,8) och 26,1% (95% KI: 17,3; 36,6) i MabThera intravenös grupp respektive i MabThera subkutan grupp. Resultaten bekräftar att 1600 mg MabThera subkutan formulering har en jämförbar nytta/risk profil med den för 500 mg/m² MabThera intravenös formulering.

Immunogenicitet

Data från utvecklingsprogrammet för MabThera subkutan formulering tyder på att bildandet av anti-rituximab-antikroppar (HACA) efter subkutan administrering är jämförbar med det som observerades efter intravenös administrering. I studien SAWYER (BO25341) var incidensen av behandlingsinducerade/ökade anti-rituximab-antikroppar jämförbara i de båda behandlingsgrupperna;

6,7% i den intravenös behandlingsgruppen jämfört med 2,4% i den subkutana behandlingsgruppen. Incidensen av behandlingsinducerade/ökade anti-rHuPH20-antikroppar mättes bara i den subkutana behandlingsgruppen och var 10,6%. Ingen av de patienter som testades positiva för anti-rHuPH20-antikroppar testades positiva för neutraliserande antikroppar.

Den kliniska relevansen av utveckling av anti-rituximab-antikroppar eller anti-rHuPH20-antikroppar efter behandling med MabThera subkutan formulering är inte känd. Förekomsten av anti-rituximab-antikroppar eller anti-rHuPH20-antikroppar hade ingen inverkan på säkerhet, effekt eller farmakokinetiken för MabThera.

Klinisk erfarenhet av MabThera koncentrat till infusionsvätska hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi

I två öppna randomiserade studier randomiserades totalt 817 tidigare obehandlade patienter och 552 patienter med återfall/refraktär KLL till att antingen få FC-kemoterapi (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dag 1-3) var 4:e vecka i 6 cykler eller MabThera i kombination med FC (R-FC). MabThera administrerades med en dos på 375 mg/m² under den första cykeln en dag före kemoterapin och med en dos på 500 mg/m² dag 1 i varje efterföljande behandlingscykel. Patienter exkluderades från studien med återfall/refraktär KLL om de tidigare behandlats med monoklonala antikroppar, eller om de var refraktära (definierat som oförmåga att uppnå partiell remission under minst 6 månader) mot fludarabin eller någon nukleosidanalog. Totalt analyserades 810 patienter (403 R-FC, 407 FC) för effekt i studien för första linjens behandling (tabell 2a och tabell 2b) och 552 patienter (276 R-FC, 276 FC) i studien med återfall/refraktär KLL (tabell 3).

I studien för första linjens behandling, efter en medianobservationstid på 48,1 månader var mediantiden för progressionsfri överlevnad 55 månader i R-FC-gruppen och 33 månader i FC-gruppen (p<0,0001, log-rank test). Analysen av överlevnad visade en signifikant nytta med R-FC-behandling jämfört med enbart FC kemoterapi (p=0,0319, log-rank test) (tabell 2a). Nyttan i form av progressionsfri överlevnad observerades genomgående i de flesta patientsubgrupperna och analyserades i enlighet med sjukdomsriskerna innan behandling (dvs Binet stadium A-C) (tabell 2b).

Tabell 2a Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Översikt av effektresultat för MabThera plus FC jämfört med enbart FC - 48,1 månaders medianobservationstid

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	FC (n = 409)	R-FC (n=408)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Överlevnad	NR	NR	0,0319	27 %
Händelsefri överlevnad	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Responsfrekvens (CR, nPR eller PR)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n.a.
CR frekvens	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Responsduration*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid till ny behandling	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Responsfrekvens och CR frekvens analyserades genom att använda Chi-square test. NR (not reached): inte uppnått;

n.a. (not applicable): inte applicerbart

*: bara applicerbart på patienter som uppnått CR, nPR, PR

** : bara applicerbart på patienter som uppnått CR

**Tabell 2b Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio för progressionsfri överlevnad enligt Binet stadium (ITT) – 48,1
månaders medianobservationstid**

Progressionsfri överlevnad (PFS)	Antal patienter		Hazard Ratio (95 % KI)	p-värde (Wald test, inte justerat)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

KI: Konfidensintervall

I studien med återfall/refraktär KLL, var mediantid för progressionsfri överlevnad (primär effektvariabel) 30,6 månader i R-FC-gruppen och 20,6 månader i FC-gruppen ($p=0,0002$, log-rank test). Nyttan i form av progressionsfri överlevnad observerades i nästan alla patientundergrupper som analyserades enligt sjukdomsrisk vid studiestart. En liten men inte signifikant förbättring i överlevnad rapporterades i R-FC gruppen jämfört med FC-gruppen. Inga farmakokinetiska/kliniska data finns tillgängliga för patienter med återfall eller refraktär sjukdom.

**Tabell 3 Behandling av återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi – översikt över
effektresultat för MabThera plus FC jämfört med FC i monoterapi (25,3 månader i
medianobservationstid)**

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	FC (n = 276)	R-FC (n=276)	Log-rank p-värde	
Progressionsfri överlevnad (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Överlevnad	51,9	NR	0,2874	17 %
Händelsefri överlevnad	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responsfrekvens (CR, nPR eller PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR frekvens	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Responsduration*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid till ny KLL-behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Responsfrekvens och CR frekvens analyserades genom att använda Chi-square test.

*: bara applicerbar på patienter som uppnått CR, nPR, PR; NR (not reached): inte uppnått n.a. (not applicable): inte applicerbart

** : bara applicerbart på patienter som uppnått CR;

Resultat från andra stödjande studier där MabThera används i kombination med andra kemoterapiregimer (inklusive CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin och cladribin) för behandling av patienter med tidigare obehandlad KLL och/eller vid återfall/refraktär KLL har också visat hög responsfrekvens totalt med nytta i form av progressionsfri överlevnad, om än med måttligt högre toxicitet (särskilt myelotoxicitet). Dessa studier stödjer användningen av MabThera med kemoterapi. Data från cirka 180 patienter som tidigare behandlats med MabThera har visat klinisk nytta (inklusive CR) och styrker återbehandling med MabThera.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för rituximab för alla undergrupper av den pediatrika populationen för KLL. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en första behandlingscykel med MabThera intravenös formulering administrerades MabThera subkutan i en fast dos på 1600 mg i de efterföljande 5 behandlingscyklerna med 4-veckorsintervall hos patienter med tidigare obehandlad KLL, i kombination med kemoterapi (fludarabin och cyklofosfamid (FC)). C_{max} för MabThera i serum vid behandlingscykel 6 var lägre i den subkutana behandlingsgruppen än i den intravenösa behandlingsgruppen, med geometriska medelvärden (CV %) på 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ och 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ och med en resulterande geometrisk medelkvot ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) på 0,719 (90 % KI; 0,653; 0,792). Det geometriska medelvärdet för t_{max} i MabThera subkutana gruppen var ungefär 3 dagar, jämfört med det t_{max} som inföll nära slutet av eller vid slutet av infusionen i MabThera intravenösa gruppen. Det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen C_{trough} (CV %) vid cykel 5 (före dosering vid cykel 6) var högre i MabThera subkutana gruppen jämfört med MabThera intravenösa gruppen; 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) respektive 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9) med ett resulterande justerat geometriskt medelvärde för kvoten [90% KI] på 1,53 [1,27-1,85]. På liknande sätt var det geometriska medelvärdet för AUC (CV %) vid cykel 6 högre i MabThera subkutana gruppen jämfört med MabThera intravenösa gruppen; 4088 $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$ (34,2) respektive 3630 $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$ (32,8) med en resulterande justerat geometriskt medelvärde för kvoten [90% KI] på 1,10 [0,98-1,24]. Baserat på data från populationsfarmakokinetiska analyser i studie BO25341 (SAWYER) uppskattades en absolut biotillgänglighet på 68,4%.

Distribution/Elimination

Halveringstiden för MabThera subkutan formulering på 1600 mg är uppskattad till 30 dagar, clearance är uppskattad till 0,22 l/dag och central kompartment distributionsvolym är uppskattad till 4,65 l.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiska parametrar för rituximab var beroende av kroppsstorlek, vilket är typiskt för monoklonala antikroppar. Samtliga clearance- och volymparametrar ökade med kroppsytan (BSA). Dessutom var centrala distributionsvolumen något (9%) lägre för kvinnor jämfört med män. Absorptionsparametrar för subkutan formulering minskade med en ökande BMI. Villkorade simuleringar som sammanfattade påverkan av kroppsstorlekar på effekten av rituximabexponering visade att en fast subkutan dos leder till större skillnader i exponering (C_{trough} och AUC_{τ}) mellan individer med låg och hög kroppsstorlek jämfört med vad en intravenös dos justerad för kroppsvidt gör. Men för samtliga grupper av kroppsstorlekar kunde värden för C_{trough} och AUC_{τ} ändå bibehållas vid nivåer som inte var lägre än de efter en intravenös dos, vilket därmed ger minst samma målmättnad vid subkutan dosering som vid intravenös dosering. För personer som vägde > 90 kg var C_{trough} värdena samma vid intravenös som vid subkutan dosering. För personer som vägde mellan 60-90 kg och < 60 kg var genomsnittliga C_{trough} värden efter en intravenös dosering ungefär 16% lägre respektive 34% lägre jämfört med en subkutan dosering. Likaså var värden för C_{trough} densamma för intravenös och subkutan dosering för personer i tredjedelen med högst BSA (kroppsytan). För personer i den mellersta och i den lägre BSA tredjedelen var genomsnittligt C_{trough} värde efter en intravenös dosering ungefär 12% lägre respektive 26% lägre jämfört med efter en subkutan dosering.

Utöver kroppsstorlekens påverkan, var även tidsberoende clearance högre hos personer med högre tumörstorlek vid behandlingsstart, vilket överensstämmer med en målmedierad eliminering. Högre tidsberoende clearance hos personer med högre sjukdomsburda skulle leda till lägre initial exponering och längre tid som behövs för att uppnå samma exponering som hos personer med lägre sjukdomsburda.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rituximab har visat sig ha hög specificitet för CD20 antigenet på B-celler. Toxicitetsstudier hos cynomolgusapor har inte visat några andra effekter förutom den förväntade farmakologiska elimineringen av B-celler i perifert blod och lymfatisk vävnad.

Toxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor i doser upp till 100 mg/kg (behandling på gestationsdag 20-50) och visade inga tecken på toxicitet hos fostret förorsakat av rituximab. Däremot har farmakologiskt dosberoende låga nivåer av B-celler i de lymfoida organen observerats hos fostret, som kvarstod postnalt och följdes av en minskning av IgG-nivåer i de nyfödda djuren som berördes. Antalet B-celler återgick till det normala hos dessa djur inom 6 månader efter födseln och påverkade inte reaktionen vid vaccinering.

Standardtester för att undersöka mutageniteten har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. Inga långtidsstudier på djur har utförts för att fastställa karcinogeniteten hos rituximab.

Specifika studier för att fastställa effekten av rituximab eller rHuPH20 på fertilitet har inte utförts. I allmänna toxicitetsstudier hos cynomolgusapor observerades inga skadliga effekter på fortplantningsorganen hos hanar eller honor. Dessutom har inga effekter på spermakvalitet visats för rHuPH20.

I embryofetala utvecklingsstudier på möss orsakade rHuPH20 minskad fostervikt och förlust av implantationer vid systemisk exponering som var tillräcklig för att överskrida terapeutisk exponering på människa. Det finns inga belägg för att exponering för rHuPH20 ger upphov till dysmorfogenes (dvs teratogenes).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosdihydrat

L-metionin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan MabThera subkutan formulering och sprutans polypropen- eller polykarbonatmaterial, överföringskanyl eller injektionsnålar i rostfritt stål eller Luer-kolvproppar i polyeten.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

30 månader

Efter injektionsflaskan öppnats

När lösningen för MabThera subkutan formulering har överförts från injektionsflaskan till sprutan, är produkten fysikaliskt och kemiskt stabil i 48 timmar vid 2 °C – 8 °C och därefter under 8 timmar vid 30 °C i svagt dagsljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ska beredningen ske i kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Tillämpad förvaringstid och förvaring innan administrering är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av färglöst typ I-glas med butylgummipropp med aluminiumförslutning och avsnäppbar försegling av blå plast, som innehåller 1600 mg/13,4 ml rituximab.

Varje förpackningar innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MabThera tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, pyrogenfria, injektionsflaskor för engångsbruk. På injektionsflaskorna finns en avtagbar klisteretikett som anger styrkan, administreringsväg samt indikation. Denna klisteretikett ska tas av från injektionsflaskan och sättas på sprutan innan användning. Följande punkter ska efterföljas strikt när det gäller användning och kassering av sprutor och andra medicinska vassa föremål:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas
- Placera alla använda nålar och sprutor i en avfallsbehållare (punkteringssäkra engångsbehållare).

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 juni 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 2 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adresser till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
USA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan ledatill betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdatering av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Reumatoid artrit

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva MabThera är försedda med följande:

Produktinformation

Information till förskrivare

Patientinformation

Patientkort

Informationen till förskrivare om MabThera bör innehålla följande nyckelelement:

- Behovet av noggrann övervakning under administrering i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning.
- Behovet av att, innan behandling med MabThera, kontrollera patienter med avseende på infektioner, immunosuppression, tidigare/nuvarande medicinering som påverkar immunsystemet och nyligen genomgången eller planerad vaccination.
- Behovet av att övervaka patienter med avseende på infektioner, särskilt PML, under och efter behandling med MabThera.
- Detaljerad information om risken för PML, behovet av snabb diagnos av PML och lämpliga åtgärder för att diagnostisera PML.
- Behovet av att informera patienterna om risken för infektioner och PML inklusive symtom att vara medveten om samt behovet av att kontakta sin läkare omedelbart om de upplever något av dessa symtom.
- Behovet av att förse patienter med patientkortet vid varje infusion.

Patientinformation om MabThera bör innehålla följande nyckelelement:

- Detaljerad information om risken för infektioner och PML.
- Information om tecken och symtom på infektioner, speciellt PML, samt behovet av att kontakta sin läkare omedelbart om de upplever något av dessa symtom.
- Vikten av att dela denna information med sin partner eller vårdgivare.
- Information om patientkortet.

Patientkortet för MabThera vid icke-onkologiska indikationer bör innehålla följande nyckelelement:

- Behovet av att bära med sig kortet hela tiden och visa kortet för all behandlande sjukvårdspersonal.
- Varning om risken för infektioner och PML, inklusive symtom.
- Behovet av att kontakta sin behandlande sjukvårdspersonal om symtom uppstår.

Informationen till förskrivare, patientinformationen och patientkortet måste godkännas av den nationella myndigheten innan distribution.

Subkutan formulering:

All sjukvårdspersonal som administrerar MabThera subkutan formulering kommer att förse med ett utbildningsmaterial ("steg för steg guide" och "jämförelse kort") för att minimera risken för användning utanför godkänd indikation och val av fel administreringssväg.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännandet för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Inlämning av kliniska studierapporter från de kliniska studierna BO22334 och BO25341 inklusive rapporter om den långsiktiga säkerheten i förhållande till kroppsytta, BSA (som ett mått på variation av exponering) och till kön enligt följande:	
Final CSR BO22334 ^a (båda delarna)	Q3/2018
Final CSR BO25341 ^a (båda delarna)	Q4/2018
a. För att rapportera analysen av primärt effektmått (C_{trough} "non inferiority") för del 2 och tillgängliga säkerhets-och immunogenicitetsdata från båda delarna av den pågående studien.	
Immunogenicitetsdata från studierna BO22334/SABRINA och BO25341/SAWYER kommer att utvärderas löpande. En immunogenicitetsrapport från båda delarna av BO22334/SABRINA och från BO25341/SAWYER ska lämnas in senast Q4 2016, samt som planerat senast Q3/2018 respektive Q4/2018.	slutet av Q4/2016 (immunogenicitetsrapport) senast Q3 och Q4/2018 (se ovan)

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

MabThera 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rituximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 10 mg/ml rituximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

100 mg / 10 ml

2 injektionsflaskor på 10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN – OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motivering för att inte inkludera punktskrift accepterad

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETTER INJEKTIONSFLASKOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

MabThera 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rituximab

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning efter spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Injektionsflaska på 10 ml (10 mg/ml)

100 mg / 10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

MabThera 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rituximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 10 mg/ml rituximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

500 mg / 50 ml

1 injektionsflaska på 50 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motivering för att inte inkludera punktskrift accepterad

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETTER INJEKTIONSFLASKOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

MabThera 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rituximab

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning efter spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGDUTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Injektionsflaska på 50 ml (10 mg/ml)

500 mg / 50 ml

6. ÖVRIGT

PATIENTKORTSTEXT FÖR ICKE ONKOLOGISKA INDIKATIONER

Patientkort för MABTHERA vid icke onkologiska indikationer

Varför har jag fått detta kort?

Det här läkemedlet kan öka risken att få infektioner. Detta patientkort informerar dig om:

- Vad du behöver veta innan du får MabThera
- Tecken på infektion
- Vad du ska göra om du tror du håller på att få en infektion

På baksidan av kortet finns även ditt namn och din läkares namn och telefonnummer.

Vad ska jag göra med detta kort?

- Ha alltid med dig detta kort, till exempel i din plånbok eller handväska.
- Visa kortet för varje läkare, sjuksköterska eller tandläkare som är delaktig i din vård, inte bara för din specialistläkare som förskriver MabThera.

Ha alltid med dig detta kort fram till 2 år efter din sista dos med MabThera. Biverkningar kan uppstå flera månader efter din behandling.

När ska jag inte behandlas med MabThera?

Du ska inte behandlas med MabThera om du har en aktiv infektion eller allvarliga rubbningar i immunförsvaret.

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel som kan påverka ditt immunförsvaret såsom kemoterapi.

Vilka tecken kan tyda på en infektion?

Var uppmärksam på följande tecken som kan tyda på en infektion.

- Feber eller ihållande hosta
- Viktnedgång
- Smärta utan att du skadat dig
- Allmän sjukdomskänsla eller håglöshet

Vad mer bör jag veta?

I sällsynta fall kan MabThera orsaka en allvarlig infektion i hjärnan som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Denna infektion kan vara dödlig.

- Symtom på PML inkluderar:
 - Förvirring, minnesförlust eller tankesvårigheter
 - Försämrad balans eller svårigheter att gå och/eller tala
 - Minskad styrka eller svaghet i ena sidan av din kropp
 - Dimsyn eller synförlust

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever att du har något av dessa symtom. Tala också om att du behandlas med MabThera.

Var kan jag hitta mer information?

Se MabTheras bipacksedel för ytterligare information.

Datum för behandling med MabThera och kontaktuppgifter:

Datum för senaste behandling: _____

Datum för första behandling: _____

Patientens namn: _____

Läkarens namn: _____

Läkarens telefonnummer: _____

Se till att du har en förteckning över alla dina läkemedel med dig när du träffar sjukvårdspersonal.

Tala med din läkare eller sjuksköterska om du har frågor om informationen i detta kort.

<p>Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever att du har något av dessa symtom. Tala också om att du behandlas med MabThera.</p>	
---	--

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

MabThera 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

rituximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosdihydrat

L-metionin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1400 mg/11,7 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN – OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motivering för att inte inkludera punktskrift accepterad.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETTER INJEKTIONSFLASKOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

MabThera 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

rituximab

subkutant

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för subkutan användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1400 mg/11,7 ml

6. ÖVRIGT

Information på den avtagbara klisteretiketten

MabThera 1400 mg

rituximab

1400 mg/11,7 ml

s.c. för non-Hodgkins lymfom

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

MabThera 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion
rituximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1600 mg/13,4 ml rituximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)
L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
 α, α -trehalosdihydrat
L-metionin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1600 mg/13,4 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN – OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motivering för att inte inkludera punktskrift accepterad.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETTER INJEKTIONSFLASKOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

MabThera 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

rituximab

subkutant

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för subkutan användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1600 mg/13,4 ml

6. ÖVRIGT

Information på den avtagbara klisteretiketten

MabThera 1600 mg
rituximab

1600 mg/13,4 ml

s.c. för kronisk lymfatisk leukemi

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

MabThera 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning rituximab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad MabThera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera
3. Hur du får MabThera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MabThera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MabThera är och vad det används för

Vad MabThera är

MabThera innehåller den aktiva substansen rituximab. Detta är en typ av protein som kallas för monoklonal antikropp. Rituximab binder till ytan av en sorts vita blodkroppar, B-lymfocyter. Då rituximab binds till ytan på denna cell gör det så att cellen dör.

Vad MabThera används för

MabThera kan användas för behandling av flera olika sjukdomar hos vuxna. Din läkare kan förskriva MabThera för behandling av:

a) Non-Hodgkins lymfom

Detta är en sjukdom i lymfsystemet (en del av immunförsvaret) som påverkar en typ av vita blodceller, B-lymfocyterna.

MabThera kan ges ensamt eller tillsammans med kemoterapi.

Hos patienter där behandlingen fungerar kan MabThera användas som underhållsbehandling i 2 år efter att den initiala behandlingen har slutförts.

b) Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna. KLL påverkar en särskild lymfocyt, B-cellen, som härstammar från benmärgen och utvecklas i lymfkörtlar. Patienter med KLL har för många onormala lymfocyter, som ansamlas främst i benmärgen och blod. Utvecklingen av dessa onormala B-lymfocyter är orsaken till de symtom du kan ha. MabThera i kombination med cytostatika förstör dessa celler som gradvis försvinner från kroppen genom biologiska processer.

c) Reumatoid artrit

MabThera används för behandling av ledgångsreumatism (reumatoid artrit). Reumatoid artrit är en sjukdom i lederna och B-lymfocyterna ger några av symtomen du har. MabThera används för att behandla reumatoid artrit hos personer som redan provat andra mediciner, men dessa har antingen slutat att verka, har inte fungerat tillräckligt bra eller orsakat biverkningar. MabThera tas vanligen tillsammans med ett annat läkemedel som heter metotrexat.

MabThera bromsar skadeverkningen i dina leder orsakade av reumatoid artrit och ökar dina möjligheter att utföra dina dagliga sysslor.

MabThera har bäst effekt hos de patienter som har reumatoid faktor (RF) och/eller anti-cyklisk citrullinerad peptid (anti-CCP). Detta påvisas genom att ta ett blodprov. Båda testen är vanligtvis positiva vid reumatoid artrit och en hjälp för att ställa diagnos.

d) Granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

MabThera används i kombination med kortikosteroider för att uppnå symtomfrihet hos patienter med granulomatos med polyangit (tidigare kallat Wegeners granulomatos) eller mikroskopisk polyangit. Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit är två former av inflammation i blodkärlen som drabbar främst lungorna och njurarna, men som även kan påverka andra organ. B-lymfocyter är en bidragande orsak till dessa tillstånd.

2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera

Ta inte MabThera om:

- du är allergisk mot rituximab, andra proteiner som liknar rituximab, eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).
- du för tillfället har en svår aktiv infektion.
- du har ett nedsatt immunförsvar.
- du har svår hjärtsvikt eller svår okontrollerad hjärtsjukdom och har reumatoid artrit, granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit.

Ta inte MabThera om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker på detta ska du tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder MabThera om:

- du tror att du har infektion med hepatit B nu eller har haft det tidigare. I ett fåtal fall har patienter som haft hepatit B fått tillbaka sjukdomen, vilket kan vara dödligt i mycket sällsynta fall. Patienter som tidigare har haft hepatit B-infektion ska kontrolleras regelbundet av sin läkare avseende tecken på denna infektion.
- du någon gång har haft en hjärtsjukdom (t ex kärlekskramp (angina pectoris), hjärtklappning eller hjärtsvikt) eller haft andningsproblem.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera. Din läkare kan behöva övervaka dig extra noga under behandlingen med MabThera.

Om du har reumatoid artrit, granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit ska du också tala om för din läkare

- om du tror att du har en infektion, även en lättare infektion som t ex en förkylning. Cellerna som påverkas av MabThera hjälper till att bekämpa infektioner och du ska vänta tills infektionen gått över innan du får MabThera. Tala också om för din läkare om du haft många infektioner tidigare eller lider av svåra infektioner.
- om du tror att du behöver en vaccination inom en snar framtid, inklusive vaccinationer som behövs för att åka till andra länder. Vissa vacciner ska inte ges samtidigt med MabThera eller under månaderna efter att du fått MabThera. Din läkare kommer att kontrollera om du behöver några vaccinationer innan du får MabThera.

Barn och ungdomar

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får detta läkemedel om du, eller ditt barn är under 18 år. Detta beror på att det inte finns så mycket information om behandling av barn och ungdomar med MabThera.

Andra läkemedel och MabThera

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana samt naturläkemedel. Detta beror på att MabThera kan påverka hur andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan även påverka hur MabThera verkar.

Tala med din läkare särskilt om:

- du tar läkemedel mot högt blodtryck. Du kan bli ombedd att inte ta dina mediciner under 12 timmar innan du får MabThera. Detta beror på att vissa patienter får ett blodtrycksfall när de får MabThera.
- om du någonsin har tagit läkemedel som påverkar ditt immunsystem – såsom kemoterapi eller immunsupprimerande läkemedel.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Graviditet och amning

Du måste berätta för din läkare eller sjuksköterska om du är gravid, om du tror att du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Detta beror på att MabThera kan passera moderkakan och påverka ditt barn.

Om du kan bli gravid måste du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med MabThera och under 12 månader efter den sista behandlingen med MabThera. Du ska inte amma då du behandlas med MabThera. Du ska inte heller amma under 12 månader efter din sista behandling med MabThera. Detta beror på att MabThera kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om MabThera påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du får MabThera

Hur det ges

MabThera kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av denna behandling. De kommer att övervaka dig noggrant när du behandlas med detta läkemedel utifall du skulle få några biverkningar.

Du kommer alltid få MabThera som dropp (intravenös infusion).

Läkemedel som ges före varje administrering av MabThera

Innan du får MabThera, kommer du att få andra läkemedel (pre-medicinering) för att förebygga eller minska eventuella biverkningar.

Hur mycket och hur ofta du kommer att få din behandling

a) Om du behandlas för non-Hodgkins lymfom

- *Om du behandlas enbart med MabThera*
MabThera kommer att ges till dig en gång per vecka under sammanlagt 4 veckor. Upprepade behandlingskurer med MabThera är möjliga.
- *Om du behandlas med MabThera i kombination med kemoterapi*
MabThera kommer att ges till dig på samma dag som din kemoterapi. Denna ges vanligen var tredje vecka upp till 8 gånger.
- Om du svarar bra på behandlingen kan du få MabThera som underhållsbehandling varannan eller var tredje månad under två år.

Din läkare kan ändra detta beroende på hur du svarar på läkemedlet.

b) Om du behandlas för kronisk lymfatisk leukemi

När du behandlas med MabThera i kombination med cytostatika, kommer du få MabThera-infusioner på dag 0 i den första cykeln och sedan på dag 1 i varje behandlingscykel, i 6 cykler totalt. Varje cykel varar 28 dagar. Cytostatikan bör ges efter MabThera-infusionen. Din läkare kommer avgöra om du bör få någon ytterligare stödjande behandling.

c) Om du behandlas för reumatoid artrit

Varje behandling består av två separata infusioner som ges med 2 veckors mellanrum. Upprepade behandlingar med MabThera är möjliga. Beroende på tecken och symtom på din sjukdom kommer din läkare att bestämma när du ska få mer MabThera. Detta kan dröja flera månader.

d) Om du behandlas för granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

Behandling med MabThera består av fyra separata infusioner som ges med en veckas mellanrum. Kortikosteroider kommer vanligtvis att ges som injektion innan MabThera-behandlingen. Kortikosteroider givet via munnen kan påbörjas när som helst av din läkare för att behandla ditt tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningarna är milda till måttliga men vissa kan vara allvarliga och kräva behandling. I sällsynta fall har dessa biverkningar varit dödliga.

Infusionsreaktioner

Under de första 2 timmarna av den första infusionen kan du få feber, frossa och skakningar. Mindre ofta kan vissa patienter känna smärta vid infusionsstället, få blåsor, klåda, illamående, trötthet, huvudvärk, andningssvårigheter, svullnadskänsla i tungan och halsen, kliande eller rinnande näsa, kräkningar, hudrodnad eller oregelbundna hjärtslag, hjärtattack eller lågt antal blodplättar. Om du har hjärtsjukdom eller kärlkramp kan dessa reaktioner förvärras. **Tala omedelbart om för personen som ger dig infusionen** om du utvecklar några av dessa symtom, eftersom infusionen kan behöva ges långsammare eller avbrytas. Du kan också behöva tillägg till behandlingen såsom antihistamin eller paracetamol. Då symtomen försvinner eller förbättras kan infusionen fortsätta. Det är mindre troligt att dessa reaktioner händer efter den andra infusionen. Din läkare kan besluta att avsluta din behandling med MabThera om dessa reaktioner är allvarliga.

Infektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på infektion såsom:

- feber, hosta, halsont, brännande smärta då du kissar, eller om du börjar känna dig svag eller allmänt sjuk
- minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synförlust - dessa kan bero på en mycket sällsynt, allvarlig infektion i hjärnan som har haft dödlig utgång (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få infektioner lättare under din behandling med MabThera. Ofta är det förkylningar, men det har funnits fall med lunginflammation eller urinvägsinfektion. Dessa listas under ”Andra biverkningar”.

Om du behandlas för reumatoid artrit, hittar du även denna information i patientkortet som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du behåller detta patientkort och visar det för din partner eller vårdgivare.

Hudreaktioner

I mycket sällsynta fall kan svåra tillstånd med hudblåsor, som kan vara livshotande, inträffa. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor, såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma. **Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av dessa symtom.**

Andra biverkningar innefattar:

a) Om du behandlas för non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- bakterie- eller virusinfektion, bronkit (luftrörskatarr)
- lågt antal vita blodkroppar i blodet, med eller utan feber, lågt antal blodplättar i blodet
- illamående
- kala fläckar på huvudet, frossa, huvudvärk
- lägre immunitet på grund av en minskning i antalet av vissa specifika antikroppar i blodet (immunoglobuliner (IgG)) som hjälper till att skydda mot infektion).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner i blodet (blodförgiftning), lunginflammation, bältros, förkylning, luftrörsinfektion, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, bihåleinflammation, hepatit B
- lågt antal röda blodkroppar i blodet (blodbrist, anemi), lågt antal av alla blodkroppar
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- förhöjt blodsocker, viktminskning, svullnad av ansiktet och av kroppen, höga nivåer av enzymet LDH i blodet, minskad mängd kalcium i blodet
- onormala känselöppningar såsom domningar, stickningar, brännande känsla, krypningar i huden, nedsatt känsel
- rastlöshet, sömnlöshet
- rodnad i ansiktet och på andra områden av huden som en konsekvens av utvidgade blodkärl
- yrsel, oro
- ökad produktion av tårar och tårsekret, ögoninflammation (bindhinneinflammation)
- ringande ljud i öronen, smärta i öronen
- hjärtsjukdomar såsom hjärtinfarkt, oregelbunden eller onormalt hög hjärtrytm
- högt eller lågt blodtryck (lågt blodtryck speciellt vid resning till stående)
- spänning av musklerna i luftvägarna vilket ger upphov till väsande andning (bronkospasm), inflammation, irritation i lungorna, halsen eller bihålor, andfåddhet, rinnande näsa
- kräkning, diarré, buksmärta, irritation eller sår i hals och mun, sväljsvårigheter, förstoppning, matsmältningsbesvär
- ätstörningar, minskad aptit vilket leder till viktminskning
- näselfeber, ökad svettning, nattsvettningar
- symtom i muskler såsom spända muskler, led- eller muskelsmärta, rygg- och nackvärk
- allmänna obehagssymtom eller obehags- eller trötthetskänsla, skakning, influensasymtom
- försämring av flera organ.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- koagulationsrubbnings i blodet, minskning av produktionen av röda blodkroppar och ökad nedbrytning av röda blodkroppar (aplastisk hemolytisk anemi), svullna eller förstörade lymfkörtlar
- nedstämdhet och avsaknad av intresse för vanliga aktiviteter, nervositet
- smakförändring
- hjärtsjukdomar såsom minskad hjärtfrekvens eller bröstsmärta (kärlkramp)
- astma, för lite syre som når kroppens organ
- svullen buk.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- tillfällig ökning av olika typer av antikroppar i blodet (immunoglobuliner – IgM), kemiska störningar i blodet orsakade av nedbrytningen av döende cancerceller
- nervskador i armar och ben, ansiktsförflamning
- hjärtsvikt
- inflammerade blodkärl, inklusive sådana som kan ge hudsymtom
- andningssvikt
- skada på tarmväggen (perforering)
- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor, såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma.
- njursvikt
- svår synnedsättning.

Ingen känd frekvens (det är inte känt hur ofta dessa biverkningar inträffar):

- fördröjd minskning av vita blodkroppar
- minskning av blodplättar strax efter infusionen – kan vara övergående men kan i sällsynta fall vara dödlig
- hörselnedsättning, förlust av andra sinnen.

b) Om du behandlas för reumatoid artrit

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- infektioner såsom lunginflammation (bakteriell)
- smärta vid urinering (urinvägsinfektion)
- allergiska reaktioner som mest sannolikt inträffar under en infusion men även kan inträffa upp till 24 timmar efter infusion
- ändringar i blodtryck, illamående, hudutslag, feber, klåda, rinnande eller täppt näsa samt nysningar, skakningar, hjärtklappning och trötthet
- huvudvärk
- förändringar i laboratorietester som utförts av behandlande läkare. Dessa inkluderar en minskning i antalet av vissa specifika proteiner i blodet (immunoglobuliner) som hjälper till att skydda mot infektion.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner såsom luftrörskatarr (bronkit)
- trångghetskänsla eller dunkande värk bakom näsan, kinderna och ögonen (bihåleinflammation), buksmärta, kräkningar och diarré, andningsbesvär
- fotsvamp
- höga kolesterolvärden i blodet
- onormala känselörnimmelser, såsom domningar, stickningar, brännande känsla, krypningar i huden, ischiassmärta, migrän, yrsel
- håravfall
- ångest, depression
- matsmältningsbesvär, diarré, sura uppstötningar, irritation och/eller sår i halsen och munnen
- smärta i magen, ryggen, muskler och/eller leder.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- vätskeansamling i ansiktet och kroppen
- inflammation, irritation och/eller trångghetskänsla i lungorna och halsen, hosta
- hudreaktioner inklusive nässelutslag, klåda och utslag
- allergiska reaktioner inklusive väsande andning, andfåddhet, svullnad av ansikte och tunga, kollaps.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- en rad symtom som uppkommer inom några veckor efter MabThera-infusion omfattande allergiliknande reaktioner såsom hudutslag, klåda, ledvärk, svullna lymfkörtlar och feber
- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma.

Andra sällsynt rapporterade biverkningar orsakade av MabThera inkluderar ett minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler) som hjälper till att bekämpa infektioner. Vissa infektioner kan vara allvarliga (se informationen om **Infektioner** inom detta avsnitt).

c) Om du behandlas för granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- infektioner, såsom infektioner i luftvägarna, urinvägsinfektioner (smärta vid urinering), förkylningar och herpes-infektioner
- allergiska reaktioner som mest sannolikt inträffar under en infusion, men kan inträffa upp till 24 timmar efter infusionen
- diarré
- hosta eller andnöd
- näsblod
- förhöjt blodtryck
- led- eller ryggvärk
- muskelryckningar och muskelsvaghet
- känsla av yrsel
- skakningar (ofta i händerna)
- sömnsvårigheter (insomni)
- svullnad av händer eller vristar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- hudutslag, inklusive akne eller finnar
- blossande eller rodnad i huden
- nästäppa
- spända eller smärtande muskler
- smärta i muskler eller i händer eller fötter
- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- lågt antal blodplättar i blodet
- en ökning av mängden kalium i blodet
- förändring i hjärtrytm, eller att hjärtat slår fortare än vanligt.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma.
- reaktivering av tidigare hepatit B-infektion.

MabThera kan också orsaka förändringar i laboratorieanalyser som utförs av din läkare.

Om du får MabThera i kombination med andra läkemedel, så kan några av de biverkningar du kan få bero på de andra läkemedlen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MabThera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i MabThera är rituximab. Injektionsflaskan innehåller 100 mg rituximab (10 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

MabThera är en klar färglös lösning och finns som koncentrat till infusionsvätska, lösning. Injektionsflaskor med 10 ml finns tillgängliga i förpackningar med 2 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Tillverkare

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Bipacksedel: Information till patienten

MabThera 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning rituximab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad MabThera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera
3. Hur du får MabThera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MabThera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MabThera är och vad det används för

Vad MabThera är

MabThera innehåller den aktiva substansen rituximab. Detta är en typ av protein som kallas för monoklonal antikropp. Rituximab binder till ytan av en sorts vita blodkroppar, B-lymfocyter. Då rituximab binds till ytan på denna cell gör det så att cellen dör.

Vad MabThera används för

MabThera kan användas för behandling av flera olika sjukdomar hos vuxna. Din läkare kan förskriva MabThera för behandling av:

a) Non-Hodgkins lymfom

Detta är en sjukdom i lymfsystemet (en del av immunförsvaret) som påverkar en typ av vita blodceller, B-lymfocyterna.

MabThera kan ges ensamt eller tillsammans med kemoterapi.

Hos patienter där behandlingen fungerar kan MabThera användas som underhållsbehandling i 2 år efter att den initiala behandlingen har slutförts.

b) Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna. KLL påverkar en särskild lymfocyt, B-cellen, som härstammar från benmärgen och utvecklas i lymfkörtlar. Patienter med KLL har för många onormala lymfocyter, som ansamlas främst i benmärgen och blod.

Utvecklingen av dessa onormala B-lymfocyter är orsaken till de symtom du kan ha. MabThera i kombination med cytostatika förstör dessa celler som gradvis försvinner från kroppen genom biologiska processer.

c) Reumatoid artrit

MabThera används för behandling av ledgångsreumatism (reumatoid artrit). Reumatoid artrit är en sjukdom i lederna och B-lymfocyterna ger några av symtomen du har. MabThera används för att behandla reumatoid artrit hos personer som redan provat andra mediciner, men dessa har antingen slutat att verka, har inte fungerat tillräckligt bra eller orsakat biverkningar. MabThera tas vanligen tillsammans med ett annat läkemedel som heter metotrexat.

MabThera bromsar skadeverkningen i dina leder orsakade av reumatoid artrit och ökar dina möjligheter att utföra dina dagliga sysslor.

MabThera har bäst effekt hos de patienter som har reumatoid faktor (RF) och/eller anti-cyklisk citrullinerad peptid (anti-CCP). Detta påvisas genom att ta ett blodprov.

Båda testen är vanligtvis positiva vid reumatoid artrit och en hjälp för att ställa diagnos.

d) Granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

MabThera används i kombination med kortikosteroider för att uppnå symtomfrihet hos patienter med granulomatos med polyangit (tidigare kallat Wegeners granulomatos) eller mikroskopisk polyangit. Granulomatos med polyangit och mikroskopisk polyangit är två former av inflammation i blodkärlen som drabbar främst lungorna och njurarna, men som även kan påverka andra organ. B-lymfocyter är en bidragande orsak till dessa tillstånd.

2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera

Ta inte MabThera om:

- du är allergisk mot rituximab, andra proteiner som liknar rituximab, eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).
- du för tillfället har en svår aktiv infektion.
- du har ett nedsatt immunförsvar.
- du har svår hjärtsvikt eller svår okontrollerad hjärtsjukdom och har reumatoid artrit, granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit.

Ta inte MabThera om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker på detta ska du tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder MabThera om:

- du tror att du har infektion med hepatit B nu eller har haft det tidigare. I ett fåtal fall har patienter som haft hepatit B fått tillbaka sjukdomen, vilket kan vara dödligt i mycket sällsynta fall. Patienter som tidigare har haft hepatit B-infektion ska kontrolleras regelbundet av sin läkare avseende tecken på denna infektion.
- du någon gång har haft en hjärtsjukdom (t ex kärlkramp (angina pectoris), hjärtklappning eller hjärtsvikt) eller haft andningsproblem.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera. Din läkare kan behöva övervaka dig extra noga under behandlingen med MabThera.

Om du har reumatoid artrit, granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit ska du också tala om för din läkare

- om du tror att du har en infektion, även en lättare infektion som t ex en förkylning. Cellerna som påverkas av MabThera hjälper till att bekämpa infektioner och du ska vänta tills infektionen gått över innan du får MabThera. Tala också om för din läkare om du haft många infektioner tidigare eller lider av svåra infektioner.
- om du tror att du behöver en vaccination inom en snar framtid, inklusive vaccinationer som behövs för att åka till andra länder. Vissa vacciner ska inte ges samtidigt med MabThera eller under månaderna efter att du fått MabThera. Din läkare kommer att kontrollera om du behöver några vaccinationer innan du får MabThera.

Barn och ungdomar

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får detta läkemedel om du, eller ditt barn är under 18 år. Detta beror på att det inte finns så mycket information om behandling av barn och ungdomar med MabThera.

Andra läkemedel och MabThera

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana samt naturläkemedel. Detta beror på att MabThera kan påverka hur andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan även påverka hur MabThera verkar.

Tala med din läkare särskilt om:

- du tar läkemedel mot högt blodtryck. Du kan bli ombedd att inte ta dina mediciner under 12 timmar innan du får MabThera. Detta beror på att vissa patienter får ett blodtrycksfall när de får MabThera.
- om du någonsin har tagit läkemedel som påverkar ditt immunsystem – såsom kemoterapi eller immunsupprimerande läkemedel.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Graviditet och amning

Du måste berätta för din läkare eller sjuksköterska om du är gravid, om du tror att du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Detta beror på att MabThera kan passera moderkakan och påverka ditt barn.

Om du kan bli gravid måste du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med MabThera och under 12 månader efter den sista behandlingen med MabThera. Du ska inte amma då du behandlas med MabThera. Du ska inte heller amma under 12 månader efter din sista behandling med MabThera. Detta beror på att MabThera kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om MabThera påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du får MabThera

Hur det ges

MabThera kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av denna behandling. De kommer att övervaka dig noggrant när du behandlas med detta läkemedel utifall du skulle få några biverkningar.

Du kommer alltid få MabThera som dropp (intravenös infusion).

Läkemedel som ges före varje administrering av MabThera

Innan du får MabThera, kommer du att få andra läkemedel (pre-medicinering) för att förebygga eller minska eventuella biverkningar.

Hur mycket och hur ofta du kommer att få din behandling

a) Om du behandlas för non-Hodgkins lymfom

- *Om du behandlas enbart med MabThera*
MabThera kommer att ges till dig en gång per vecka under sammanlagt 4 veckor. Upprepade behandlingsskurer med MabThera är möjliga.
- *Om du behandlas med MabThera i kombination med kemoterapi*
MabThera kommer att ges till dig på samma dag som din kemoterapi. Denna ges vanligen var tredje vecka upp till 8 gånger.
- Om du svarar bra på behandlingen kan du få MabThera som underhållsbehandling varannan eller var tredje månad under två år.

Din läkare kan ändra detta beroende på hur du svarar på läkemedlet.

b) Om du behandlas för kronisk lymfatisk leukemi

När du behandlas med MabThera i kombination med cytostatika, kommer du få MabThera-infusioner på dag 0 i den första cykeln och sedan på dag 1 i varje behandlingscykel, i 6 cykler totalt. Varje cykel varar 28 dagar. Cytostatikan bör ges efter MabThera-infusionen. Din läkare kommer avgöra om du bör få någon ytterligare stödjande behandling.

c) Om du behandlas för reumatoid artrit

Varje behandling består av två separata infusioner som ges med 2 veckors mellanrum. Upprepade behandlingar med MabThera är möjliga. Beroende på tecken och symtom på din sjukdom kommer din läkare att bestämma när du ska få mer MabThera. Detta kan dröja flera månader.

d) Om du behandlas för granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

Behandling med MabThera består av fyra separata infusioner som ges med en veckas mellanrum. Kortikosteroider kommer vanligtvis att ges som injektion innan MabThera-behandlingen. Kortikosteroider givet via munnen kan påbörjas när som helst av din läkare för att behandla ditt tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningarna är milda till måttliga men vissa kan vara allvarliga och kräva behandling. I sällsynta fall har dessa biverkningar varit dödliga.

Infusionsreaktioner

Under de första 2 timmarna av den första infusionen kan du få feber, frossa och skakningar. Mindre ofta kan vissa patienter känna smärta vid infusionsstället, få blåsor, klåda, illamående, trötthet, huvudvärk, andningssvårigheter, svullnadskänsla i tungan och halsen, kliande eller rinnande näsa, kräkningar, hudrodnad eller oregelbundna hjärtslag, hjärtattack eller lågt antal blodplättar. Om du har hjärtsjukdom eller kärlkramp kan dessa reaktioner förvärras. **Tala omedelbart om för personen som ger dig infusionen** om du utvecklar några av dessa symtom, eftersom infusionen kan behöva ges långsammare eller avbrytas. Du kan också behöva tillägg till behandlingen såsom antihistamin eller paracetamol. Då symtomen försvinner eller förbättras kan infusionen fortsätta. Det är mindre troligt att dessa reaktioner händer efter den andra infusionen. Din läkare kan besluta att avsluta din behandling med MabThera om dessa reaktioner är allvarliga.

Infektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på infektion såsom:

- feber, hosta, halsont, brännande smärta då du kissar, eller om du börjar känna dig svag eller allmänt sjuk
- minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synförlust - dessa kan bero på en mycket sällsynt, allvarlig infektion i hjärnan som har haft dödlig utgång (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få infektioner lättare under din behandling med MabThera. Ofta är det förkylningar, men det har funnits fall med lunginflammation eller urinvägsinfektion. Dessa listas under ”Andra biverkningar”.

Om du behandlas för reumatoid artrit, hittar du även denna information i patientkortet som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du behåller detta patientkort och visar det för din partner eller vårdgivare.

Hudreaktioner

I mycket sällsynta fall kan svåra tillstånd med hudblåsor, som kan vara livshotande, inträffa. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor, såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma. **Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av dessa symtom.**

Andra biverkningar innefattar:

a) Om du behandlas för non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- bakterie- eller virusinfektion, bronkit (lufttröskatarr)
- lågt antal vita blodkroppar i blodet, med eller utan feber, lågt antal blodplättar i blodet
- illamående
- kala fläckar på huvudet, frossa, huvudvärk
- lägre immunitet på grund av en minskning i antalet av vissa specifika antikroppar i blodet (immunoglobuliner (IgG)) som hjälper till att skydda mot infektion).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner i blodet (blodförgiftning), lunginflammation, bältros, förkylning, lufttrösinfektion, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, bihåleinflammation, hepatit B
- lågt antal röda blodkroppar i blodet (blodbrist, anemi), lågt antal av alla blodkroppar
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- förhöjt blodsocker, viktninskning, svullnad av ansiktet och av kroppen, höga nivåer av enzymet LDH i blodet, minskad mängd kalcium i blodet
- onormala känsel förnimnelser såsom domningar, stickningar, brännande känsla, krypningar i huden, nedsatt känsel
- rastlöshet, sömnlöshet
- rodnad i ansiktet och på andra områden av huden som en konsekvens av utvidgade blodkärl
- yrsel, oro
- ökad produktion av tårar och tårsekret, ögoninflammation (bindhinneinflammation)
- ringande ljud i öronen, smärta i öronen
- hjärtsjukdomar såsom hjärtinfarkt, oregelbunden eller onormalt hög hjärtrytm
- högt eller lågt blodtryck (lågt blodtryck, speciellt vid resning till stående)
- spänning av musklerna i luftvägarna vilket ger upphov till väsande andning (bronkospasm), inflammation, irritation i lungorna, halsen eller bihålorna, andfåddhet, rinnande näsa
- kräkning, diarré, buksmärta, irritation eller sår i hals och mun, sväljsvårigheter, förstoppning, matsmältningsbesvär
- ätstörningar: minskad aptit vilket leder till viktninskning
- nässelfeber, ökad svettning, nattsvettningar
- symtom i muskler såsom spända muskler, led- eller muskelsmärta, rygg- och nackvärk
- allmänna obehagssymtom eller obehags- eller trötthetskänsla, skakning, influensasymtom
- försämring av flera organ.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- koagulationsrubbnings i blodet, minskning av produktionen av röda blodkroppar och ökad nedbrytning av röda blodkroppar (aplastisk hemolytisk anemi), svullna eller förstörda lymfkörtlar
- nedstämdhet och avsaknad av intresse för vanliga aktiviteter, nervositet
- smakförändring
- hjärtsjukdomar såsom minskad hjärtfrekvens eller bröstsmärta (kärlkramp)
- astma, för lite syre som når kroppens organ
- svullen buk.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- tillfällig ökning av olika typer av antikroppar i blodet (immunoglobuliner – IgM), kemiska störningar i blodet orsakade av nedbrytningen av döende cancerceller
- nervskador i armar och ben, ansiktsförflamning
- hjärtsvikt
- inflammerade blodkärl, inklusive sådana som kan ge hudsymtom
- andningssvikt
- skada på tarmväggen (perforering)
- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor, såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma.
- njursvikt
- svår synnedsättning.

Ingen känd frekvens (det är inte känt hur ofta dessa biverkningar inträffar):

- fördröjd minskning av vita blodkroppar
- minskning av blodplättar strax efter infusionen – kan vara övergående men kan i sällsynta fall vara dödlig
- hörselnedsättning, förlust av andra sinnen

b) Om du behandlas för reumatoid artrit

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- infektioner såsom lunginflammation (bakteriell)
- smärta vid urinering (urinvägsinfektion)
- allergiska reaktioner som mest sannolikt inträffar under en infusion men även kan inträffa upp till 24 timmar efter infusion
- ändringar i blodtryck, illamående, hudutslag, feber, klåda, rinnande eller täppt näsa samt nysningar, skakningar, hjärtklappning och trötthet
- huvudvärk
- förändringar i laboratorietester som utförts av behandlande läkare. Dessa inkluderar en minskning i antalet av vissa specifika proteiner i blodet (immunoglobuliner) som hjälper till att skydda mot infektion.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner såsom luftrörskatarr (bronkit)
- trånghets känsla eller dunkande värk bakom näsan, kinderna och ögonen (bihåleinflammation), buksmärta, kräkningar och diarré, andningsbesvär
- fotsvamp
- höga kolesterolvärden i blodet
- onormala känsel förnimmelser, såsom domningar, stickningar, brännande känsla, krypningar i huden, ischiassmärta, migrän, yrsel
- håravfall
- ångest, depression
- matsmältningsbesvär, diarré, sura uppstötningar, irritation och/eller sår i halsen och munnen
- smärta i magen, ryggen, muskler och/eller leder.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- vätskeansamling i ansiktet och kroppen
- inflammation, irritation och/eller trånghets känsla i lungorna och halsen, hosta
- hudreaktioner inklusive nasselutslag, klåda och utslag
- allergiska reaktioner inklusive väsande andning, andfåddhet, svullnad av ansikte och tunga, kollaps.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- en rad symtom som uppkommer inom några veckor efter MabThera-infusion omfattande allergiliknande reaktioner såsom hudutslag, klåda, ledvärk, svullna lymfkörtlar och feber.
- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma.

Andra sällsynt rapporterade biverkningar orsakade av MabThera inkluderar ett minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler) som hjälper till att bekämpa infektioner. Vissa infektioner kan vara allvarliga (se informationen om **Infektioner** inom detta avsnitt).

c) Om du behandlas för granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- infektioner, såsom infektioner i luftvägarna, urinvägsinfektioner (smärta vid urinering), förkylningar och herpes-infektioner
- allergiska reaktioner som mest sannolikt inträffar under en infusion, men kan inträffa upp till 24 timmar efter infusionen
- diarré
- hosta eller andnöd
- näsblod
- förhöjt blodtryck
- led- eller ryggvärk
- muskelryckningar och muskelsvaghet
- känsla av yrsel
- skakningar (ofta i händerna)
- sömnsvårigheter (insomni)
- svullnad av händer eller vristar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- hudutslag, inklusive akne eller finnar
- blossande eller rodnad i huden
- nästäppa
- spända eller smärtande muskler
- smärta i muskler eller i händer eller fötter
- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- lågt antal blodplättar i blodet
- en ökning av mängden kalium i blodet
- förändring i hjärtrytm, eller att hjärtat slår fortare än vanligt

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande. Rodnad, ofta i samband med blåsor, kan uppkomma på huden eller på slemhinnor såsom i munnen, kring könsorganen eller på ögonlocken, och feber kan förekomma.
- reaktivering av tidigare hepatit B-infektion

MabThera kan också orsaka förändringar i laboratorieanalyser som utförs av din läkare.

Om du får MabThera i kombination med andra läkemedel, så kan några av de biverkningar du kan få bero på de andra läkemedlen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MabThera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i MabThera är rituximab. Injektionsflaskan innehåller 500 mg rituximab (10 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

MabThera är en klar färglös lösning och finns som koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning med 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Tillverkare

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Isepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Bipacksedel: Information till patienten

MabThera 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion rituximab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad MabThera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera
3. Hur du får MabThera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MabThera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MabThera är och vad det används för

Vad MabThera är

MabThera innehåller den aktiva substansen rituximab. Detta är en typ av protein som kallas för monoklonal antikropp. Rituximab binder till ytan av en sorts vita blodkroppar, B-lymfocyter. Då rituximab binds till ytan på denna cell gör det så att cellen dör.

MabThera finns som läkemedel som ges i dropp (MabThera 100 mg eller MabThera 500 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning) och som läkemedel som ges som injektion under huden (MabThera 1400 mg eller MabThera 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion)

Vad MabThera används för

MabThera 1400 mg används för att behandla non-Hodgkins lymfom hos vuxna.

- Detta är en sjukdom i lymfsystemet (en del av immunförsvaret) som påverkar en typ av vita blodceller, B-lymfocyterna.

MabThera 1400 mg kan ges ensamt eller tillsammans med andra läkemedel som kallas kemoterapi.

Du kommer alltid att få MabThera som ett dropp (intravenös infusion) i början av din behandling.

Därefter kommer du att få MabThera som en injektion under huden. Din läkare kommer att besluta när injektioner med MabThera ska påbörjas.

Hos patienter där behandlingen fungerar kan MabThera användas som underhållsbehandling i 2 år efter att den initiala behandlingen har slutförts.

2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera

Ta inte MabThera

- om du är allergisk mot rituximab, andra proteiner som liknar rituximab eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot hyaluronidas (ett enzym som hjälper till att öka absorptionen av injicerad aktiv substans)
- om du har en aktiv, svår infektion
- om du har ett nedsatt immunförvar.

Ta inte MabThera om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker på detta ska du tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder MabThera om:

- du tror att du har infektion med hepatit B nu eller har haft det tidigare. I ett fåtal fall har patienter som haft hepatit B fått tillbaka sjukdomen, vilket kan vara dödligt i mycket sällsynta fall. Patienter som tidigare har haft hepatit B-infektion ska kontrolleras regelbundet av sin läkare avseende tecken på denna infektion
- om du någon gång har haft en hjärtsjukdom (t ex kärlkramp (angina pectoris), hjärtklappning eller hjärtsvikt) eller haft andningsproblem.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera. Din läkare kan behöva övervaka dig extra noga under behandlingen med MabThera.

Barn och ungdomar

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får detta läkemedel om du eller ditt barn är under 18 år. Detta beror på att det inte finns så mycket information om behandling av barn och ungdomar med MabThera.

Andra läkemedel och MabThera

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana samt naturläkemedel. Detta beror på att MabThera kan påverka hur andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan även påverka hur MabThera verkar.

Tala med din läkare särskilt om:

- du tar läkemedel mot högt blodtryck. Du kan bli ombedd att inte ta dina mediciner under 12 timmar före du får MabThera. Detta beror på att vissa patienter får ett blodtrycksfall när de får MabThera
- om du någonsin har tagit läkemedel som påverkar ditt immunsystem – såsom kemoterapi eller immunsupprimerande läkemedel.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Graviditet och amning

Du måste berätta för din läkare om du är gravid, om du tror att du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Detta beror på att MabThera kan passera moderkakan och påverka ditt barn.

Om du kan bli gravid måste du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med MabThera och under 12 månader efter den sista behandlingen med MabThera.

Du ska inte amma då du behandlas med MabThera. Du ska inte heller amma under 12 månader efter din sista behandling med MabThera. Detta beror på att MabThera kan passera över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om MabThera påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du får MabThera

Hur det ges

MabThera kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av denna behandling. De kommer att övervaka dig noggrant när du behandlas med detta läkemedel om du skulle få några biverkningar.

Du kommer alltid få MabThera som dropp (intravenös infusion) i början av din behandling.

Därefter kommer du att få MabThera som en injektion under huden (subkutan injektion) under cirka 5 minuter. På injektionsflaskan av glas sitter en avtagbar klisteretikett med en beskrivning av läkemedlet. Din läkare eller sjuksköterska kommer att sätta klisteretiketten på sprutan före injektionen.

Din läkare kommer att besluta när injektioner med MabThera ska påbörjas.

När läkemedlet injiceras under huden, ska det ges i magtrakten och inte på andra ställen på kroppen. Det ska heller inte injiceras i områden av magen där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller där det finns födelsemärken eller ärr.

Läkemedel som ges före varje administrering av MabThera

Innan du får MabThera, kommer du att få andra läkemedel (pre-medicinering) för att förebygga eller minska eventuella biverkningar.

Hur mycket och hur ofta du kommer att få din behandling

- MabThera kommer att ges till dig på samma dag som din kemoterapi. Detta ges vanligen var tredje vecka upp till 8 gånger.
- Om du svarar bra på behandlingen kan du få MabThera som underhållsbehandling varannan eller var tredje månad under två år.

Din läkare kan ändra detta beroende på hur du svarar på läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningarna är milda till måttliga men vissa kan vara allvarliga och kräva behandling. I sällsynta fall har dessa biverkningar varit dödliga.

Reaktioner vid injektionsstället

Många patienter får lokala biverkningar där MabThera injiceras. Dessa inkluderar: smärta, svullnad, blåmärken, blödningar, hudrodnad, klåda och utslag.

Din läkare kan besluta att avsluta din behandling med MabThera om dessa reaktioner är allvarliga.

Infektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på infektion såsom:

- feber, hosta, halsont, brännande smärta då du kissar, eller om du börjar känna dig svag eller allmänt sjuk
- minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synförlust - dessa kan bero på en mycket sällsynt, allvarlig infektion i hjärnan som har haft dödlig utgång (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få infektioner lättare under din behandling med MabThera. Ofta är det förkylningar, men det har funnits fall med lunginflammation eller urinvägsinfektion. Dessa listas under ”Andra biverkningar”

Andra biverkningar innefattar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- bakterie- eller virusinfektion, bronkit
- lågt antal vita blodkroppar i blodet, med eller utan feber, lågt antal blodplättar i blodet
- illamående
- kala fläckar på huvudet, frossa, huvudvärk
- lägre immunitet på grund av en minskning i antalet av vissa specifika antikroppar i blodet (immunoglobuliner (IgG)) som hjälper till att skydda mot infektion.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner i blodet (blodförgiftning), lunginflammation, bältros, förkylning, luftrörskatarr, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, bihåleinflammation, hepatit B
- lågt antal röda blodkroppar i blodet (blodbrist, anemi), lågt antal av alla blodkroppar
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- förhöjt blodsocker, viktninskning, svullnad av ansiktet och av kroppen, höga nivåer av enzymet LDH i blodet, minskad mängd kalcium i blodet
- onormala känselörnimmelser såsom domningar, stickningar, brännande känsla, krypningar i huden, nedsatt känsel
- rastlöshet, sömnlöshet
- rodnad i ansiktet och på andra områden av huden som en konsekvens av utvidgade blodkärl
- yrsel, oro
- ökad produktion av tårar, problem med tårkanalen, ögoninflammation (konjunktivit)
- ringande ljud i öronen, smärta i öronen
- hjärtsjukdomar såsom hjärtinfarkt, oregelbunden eller onormalt hög hjärtrytm
- högt eller lågt blodtryck (lågt blodtryck, speciellt vid resning till stående)
- spänning av musklerna i luftvägarna vilket ger upphov till väsande andning (bronkospasm), inflammation, irritation i lungorna, halsen eller bihålorna, andfäddhet, rinnande näsa
- kräkning, diarré, buksmärta, irritation eller sår i hals och mun, sväljsvårigheter, förstoppning, matsmältningsbesvär
- ätstörningar, minskad aptit vilket leder till viktninskning
- nässelfeber, ökad svettning, nattsvettningar
- symtom i muskler såsom spända muskler, led- eller muskelvärk, rygg- och nackvärk
- tumörsmärta
- allmänna obehagssymtom eller obehags- eller trötthetskänsla, skakning, influensasymtom
- försämring av flera organ.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- koagulationsrubbningar i blodet, minskning av produktionen av röda blodkroppar och ökad nedbrytning av röda blodkroppar (aplastisk hemolytisk anemi), svullna eller förstörade lymfkörtlar
- nedstämdhet och avsaknad av intresse för vanliga aktiviteter, nervositet
- smakförändring
- hjärtsjukdomar såsom minskad hjärtfrekvens eller bröstsmärta (kärlkramp)
- astma, för lite syre som når kroppens organ
- svullen buk.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- tillfällig ökning av olika typer av antikroppar i blodet (immunoglobuliner – IgM), kemiska störningar i blodet orsakade av nedbrytningen av döende cancerceller
- nervskador i armar och ben, ansiktsförlamning
- hjärtsvikt
- inflammerade blodkärl, inklusive sådana som kan ge hudsymtom
- andningssvikt
- skada på tarmväggen (perforering)

- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande
- njursvikt
- svår synnedsättning (tecken på skada på hjärnnerv).

Ingen känd frekvens (det är inte känt hur ofta dessa biverkningar inträffar):

- fördröjd minskning av vita blodkroppar
- minskning av blodplättar strax efter infusionen – kan vara övergående men kan i sällsynta fall vara dödlig
- hörselnedsättning, förlust av andra sinnen.

MabThera kan också orsaka förändringar i laboratorieanalyser som utförs av din läkare.

Om du får MabThera i kombination med andra läkemedel, så kan några av de biverkningar du kan få bero på de andra läkemedlen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MabThera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad MabThera 1400 mg, injektionsvätska, lösning för subkutan injektion innehåller

- Den aktiva substansen är rituximab. Varje injektionsflaska innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab.
Varje ml innehåller 120 mg rituximab.
- Övriga innehållsämnen är rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, α,α -trehalosdihydrat, L-metionin, Polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Hur MabThera 1400 mg, injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ser ut och förpackningsstorlekar

MabThera är en klar till opalescent, färglös till gulaktig lösning som är klar att använda. Den tillhandahålls som en lösning för subkutan injektion i en injektionsflaska av ofärgat glas med en butylgummiprop med aluminiumförslutning och en avsnäppbar försegling av rosa plast.

Varje injektionsflaska innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Tillverkare

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Bipacksedel: Information till patienten

MabThera 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion rituximab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad MabThera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera
3. Hur du får MabThera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MabThera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MabThera är och vad det används för

Vad MabThera är

MabThera innehåller den aktiva substansen rituximab. Detta är en typ av protein som kallas för monoklonal antikropp. Rituximab binder till ytan av en sorts vita blodkroppar, B-lymfocyter. Då rituximab binds till ytan på denna cell gör det så att cellen dör.

MabThera finns som läkemedel som ges i dropp (MabThera 100 mg eller MabThera 500 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning) och som läkemedel som ges som injektion under huden (MabThera 1400 mg eller MabThera 1600 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion)

Vad MabThera används för

MabThera 1600 mg används för att behandla kronisk lymfatisk leukemi hos vuxna.

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna. KLL påverkar en särskild typ av vita blodkroppar, kallade B-lymfocyter, som härstammar från benmärgen och utvecklas i lymfkörtlarna. Patienter med KLL har för många onormala lymfocyter, som ansamlas främst i benmärgen och blod. Utvecklingen av dessa onormala B-lymfocyter är orsaken till de symtom du kan ha.
MabThera i kombination med kemoterapi förstör dessa celler som gradvis försvinner från kroppen genom biologiska processer.

Du kommer få MabThera 1600 mg tillsammans med andra läkemedel som kallas kemoterapi.

Du kommer alltid att få MabThera som ett dropp (intravenös infusion) i början av din behandling.

Därefter kommer du att få MabThera som en injektion under huden. Din läkare kommer att besluta när injektioner med MabThera ska påbörjas.

2. Vad du behöver veta innan du använder MabThera

Ta inte MabThera

- om du är allergisk mot rituximab, andra proteiner som liknar rituximab eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot hyaluronidas (ett enzym som hjälper till att öka absorptionen av injicerad aktiv substans)
- om du har en aktiv, svår infektion

- om du har ett nedsatt immunförsvar.

Ta inte MabThera om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker på detta ska du tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder MabThera om:

- du tror att du har infektion med hepatit B nu eller har haft det tidigare. I ett fåtal fall har patienter som haft hepatit B fått tillbaka sjukdomen, vilket kan vara dödligt i mycket sällsynta fall. Patienter som tidigare har haft hepatit B-infektion ska kontrolleras regelbundet av sin läkare avseende tecken på denna infektion
- om du någon gång har haft en hjärtsjukdom (t ex kärlkramp (angina pectoris), hjärtklappning eller hjärtsvikt) eller haft andningsproblem.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera. Din läkare kan behöva övervaka dig extra noga under behandlingen med MabThera.

Barn och ungdomar

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får detta läkemedel om du eller ditt barn är under 18 år. Detta beror på att det inte finns så mycket information om behandling av barn och ungdomar med MabThera.

Andra läkemedel och MabThera

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana samt naturläkemedel. Detta beror på att MabThera kan påverka hur andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan även påverka hur MabThera verkar.

Tala med din läkare särskilt om:

- du tar läkemedel mot högt blodtryck. Du kan bli ombedd att inte ta dina mediciner under 12 timmar före du får MabThera. Detta beror på att vissa patienter får ett blodtrycksfall när de får MabThera
- om du någonsin har tagit läkemedel som påverkar ditt immunsystem – såsom kemoterapi eller immunsupprimerande läkemedel.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får MabThera.

Graviditet och amning

Du måste berätta för din läkare om du är gravid, om du tror att du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Detta beror på att MabThera kan passera moderkakan och påverka ditt barn.

Om du kan bli gravid måste du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med MabThera och under 12 månader efter den sista behandlingen med MabThera.

Du ska inte amma då du behandlas med MabThera. Du ska inte heller amma under 12 månader efter din sista behandling med MabThera. Detta beror på att MabThera kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om MabThera påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du får MabThera

Hur det ges

MabThera kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av denna behandling. De kommer att övervaka dig noggrant när du behandlas med detta läkemedel om du skulle få några biverkningar.

Du kommer alltid få MabThera som dropp (intravenös infusion) i början av din behandling.

Därefter kommer du att få MabThera som en injektion under huden (subkutan injektion) under cirka 7 minuter. På injektionsflaskan av glas sitter en avtagbar klisteretikett med en beskrivning av läkemedlet. Din läkare eller sjuksköterska kommer att sätta klisteretiketten på sprutan före injektionen.

Din läkare kommer att besluta när injektioner med MabThera ska påbörjas.

När läkemedlet injiceras under huden, ska det ges i magtrakten och inte på andra ställen på kroppen. Det ska heller inte injiceras i områden av magen där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller där det finns födelsemärken eller ärr.

Läkemedel som ges före varje administrering av MabThera

Innan du får MabThera, kommer du att få andra läkemedel (pre-medicinering) för att förebygga eller minska eventuella biverkningar.

Hur mycket och hur ofta du kommer att få din behandling

När du behandlas med MabThera i kombination med kemoterapi kommer du att få MabThera som dropp (intravenös infusion) på dag 0 i den första behandlingscykeln. Därefter kommer du att få MabThera som en injektion under huden (subkutan injektion) på dag 1 i efterföljande behandlingscykler. Det är totalt 6 behandlingscykler, där varje behandlingscykel pågår i 28 dagar. Kemoterapi ges efter att du fått MabThera.

Din läkare kommer avgöra om du ska få annan behandling samtidigt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningarna är milda till måttliga men vissa kan vara allvarliga och kräva behandling. I sällsynta fall har dessa biverkningar varit dödliga.

Reaktioner vid injektionsstället

Många patienter får lokala biverkningar där MabThera injiceras. Dessa inkluderar: smärta, svullnad, blåmärken, blödningar, hudrodnad, klåda och utslag.

Din läkare kan besluta att avsluta din behandling med MabThera om dessa reaktioner är allvarliga.

Infektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på infektion såsom:

- feber, hosta, halsont, brännande smärta då du kissar, eller om du börjar känna dig svag eller allmänt sjuk
- minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synförlust - dessa kan bero på en mycket sällsynt, allvarlig infektion i hjärnan som har haft dödlig utgång (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få infektioner lättare under din behandling med MabThera. Ofta är det förkylningar, men det har funnits fall med lunginflammation eller urinvägsinfektion. Dessa listas under ”Andra biverkningar”

Andra biverkningar innefattar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- bakterie- eller virusinfektion, bronkit
- lågt antal vita blodkroppar i blodet, med eller utan feber, lågt antal blodplättar i blodet
- illamående
- kala fläckar på huvudet, frossa, huvudvärk
- lägre immunitet på grund av en minskning i antalet av vissa specifika antikroppar i blodet (immunoglobuliner (IgG)) som hjälper till att skydda mot infektion.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner i blodet (blodförgiftning), lunginflammation, bältros, förkylning, luftrörskatarr, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, bihåleinflammation, hepatit B
- lågt antal röda blodkroppar i blodet (blodbrist, anemi), lågt antal av alla blodkroppar
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- förhöjt blodsocker, viktninskning, svullnad av ansiktet och av kroppen, höga nivåer av enzymet LDH i blodet, minskad mängd kalcium i blodet
- onormala känselörnimmelser såsom domningar, stickningar, brännande känsla, krypningar i huden, nedsatt känsel
- rastlöshet, sömnlöshet
- rodnad i ansiktet och på andra områden av huden som en konsekvens av utvidgade blodkärl
- yrsel, oro
- ökad produktion av tårar, problem med tårkanalen, ögoninflammation (konjunktivit)
- ringande ljud i öronen, smärta i öronen
- hjärtsjukdomar såsom hjärtinfarkt, oregelbunden eller onormalt hög hjärtrytm
- högt eller lågt blodtryck (lågt blodtryck, speciellt vid resning till stående)
- spänning av musklerna i luftvägarna vilket ger upphov till väsande andning (bronkospasm), inflammation, irritation i lungorna, halsen eller bihålorna, andfäddhet, rinnande näsa
- kräkning, diarré, buksmärta, irritation eller sår i hals och mun, sväljsvårigheter, förstoppning, matsmältningsbesvär
- ätstörningar, minskad aptit vilket leder till viktninskning
- nässelfeber, ökad svettning, nattsvettningar
- symtom i muskler såsom spända muskler, led- eller muskelvärk, rygg- och nackvärk
- tumörsmärta
- allmänna obehagssymtom eller obehags- eller trötthetskänsla, skakning, influensasymtom
- försämring av flera organ.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

- koagulationsrubbnings i blodet, minskning av produktionen av röda blodkroppar och ökad nedbrytning av röda blodkroppar (aplastisk hemolytisk anemi), svullna eller förstörade lymfkörtlar
- nedstämdhet och avsaknad av intresse för vanliga aktiviteter, nervositet
- smakförändring
- hjärtsjukdomar såsom minskad hjärtfrekvens eller bröstsmärta (kärlkramp)
- astma, för lite syre som når kroppens organ
- svullen buk.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- tillfällig ökning av olika typer av antikroppar i blodet (immunoglobuliner – IgM), kemiska störningar i blodet orsakade av nedbrytningen av döende cancerceller
- nervskador i armar och ben, ansiktsförlamning
- hjärtsvikt
- inflammerade blodkärl, inklusive sådana som kan ge hudsymtom
- andningssvikt
- skada på tarmväggen (perforering)

- svåra tillstånd med hudblåsor som kan vara livshotande
- njursvikt
- svår synnedsättning (tecken på skada på hjärnnerv).

Ingen känd frekvens (det är inte känt hur ofta dessa biverkningar inträffar):

- fördröjd minskning av vita blodkroppar
- minskning av blodplättar strax efter infusionen – kan vara övergående men kan i sällsynta fall vara dödlig
- hörselnedsättning, förlust av andra sinnen.

MabThera kan också orsaka förändringar i laboratorieanalyser som utförs av din läkare.

Om du får MabThera i kombination med andra läkemedel, så kan några av de biverkningar du kan få bero på de andra läkemedlen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MabThera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad MabThera 1600 mg, injektionsvätska, lösning för subkutan injektion innehåller

- Den aktiva substansen är rituximab. Varje injektionsflaska innehåller 1600 mg/13,4 ml rituximab.
Varje ml innehåller 120 mg rituximab.
- Övriga innehållsämnen är rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, α,α -trehalosdihydrat, L-metionin, Polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Hur MabThera 1600 mg, injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ser ut och förpackningsstorlekar

MabThera är en klar till opalescent, färglös till gulaktig lösning som är klar att använda. Den tillhandahålls som en lösning för subkutan injektion i en injektionsflaska av ofärgat glas med en butylgummiprop med aluminiumförslutning och en avsnäppbar försegling av blå plast.

Varje injektionsflaska innehåller 1600 mg/13,4 ml rituximab. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Tillverkare

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.