

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rixathon 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rixathon 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rixathon 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg rituximab (rituximabum).

Rixathon 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 50 ml injektionsflaska innehåller 500 mg rituximab (rituximabum).

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.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (52,6 mg) natrium per 10 ml injektionsflaska.

Detta läkemedel innehåller 11,5 mmol (263,2 mg) natrium per 50 ml injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rixathon är indicerat för vuxna vid följande indikationer:

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

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

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

Rixathon 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.

Rixathon 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)

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

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

Reumatoid artrit

Rixathon 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.

Rituximab 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

Rixathon i kombination med glukokortikoider är indicerat för behandling av vuxna patienter med svår aktiv granulomatos med polyangit (Wegeners) (GPA) och mikroskopisk polyangit (MPA).

Pemfigus vulgaris

Rixathon är indicerat för behandling av patienter med måttlig till svår pemfigus vulgaris (PV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Rixathon 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 och profylaktisk medicinering

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

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

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 infusion med Rixathon för att minska frekvensen och svårighetsgraden av akuta infusionsreaktioner och/eller cytokinfrisättningsyndrom.

Patienter med reumatoid artrit, granulomatos med polyangit (Wegeners) eller mikroskopisk polyangit i remission av sjukdomen eller pemfigus vulgaris bör ha premedicerats med 100 mg intravenöst metylprednisolon 30 minuter före Rixathon-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 Rixathon (den sista dosen av metylprednisolon kan ges på samma dag som den första infusionen av Rixathon). 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 den 4 veckor långa induktionsbehandlingen med Rixathon.

Profylax mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) rekommenderas för patienter med GPA/MPA eller PV under och efter behandling med Rixathon, som lämpligt enligt lokala riktlinjer och klinisk praxis.

Dosering

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering ges till patienten så som förskrivet.

Non-Hodgkins lymfom

Folikulära non-Hodgkins lymfom

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av Rixathon givet i kombination med kemoterapi för induktionsbehandling av tidigare obehandlade patienter eller patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom är: 375 mg/m² kroppsytta per behandlingscykel upp till 8 behandlingscykler.

Rixathon 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 Rixathon 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 (totalt 12 infusioner).

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av Rixathon 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 (totalt 8 infusioner).

Monoterapi

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av Rixathon givet som monoterapi för induktionsbehandling av vuxna patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta 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 Rixathon givet som monoterapi till patienter som svarat på tidigare behandling med rituximab 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

Rixathon 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 rituximab har ej visats i kombination med annan kemoterapi vid diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom.

Dosjusteringar under behandling

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

Kronisk lymfatisk leukemi

Den rekommenderade dosen av Rixathon 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 Rixathon-infusionen.

Reumatoid artrit

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

En behandlingsomgång med Rixathon 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 Rixathon måste få patientkortet vid varje infusion.

Induktion av remission

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

Underhållsbehandling

Efter induktion av remission med Rixathon bör inte underhållsbehandling initieras tidigare än 16 veckor efter den sista infusionen av rituximab.

Efter induktion av remission med annan immunsuppressiv standardbehandling bör underhållsbehandling med Rixathon initieras under den 4-veckorsperiod som följer remission av sjukdomen.

Rixathon bör administreras som två intravenösa 500 mg-infusioner med två veckors mellanrum, efterföljt av en intravenös 500 mg-infusion var 6:e månad därefter. Patienter bör få Rixathon i minst 24 månader efter att remission uppnåtts (avsaknad av kliniska tecken och symtom). För patienter som har högre risk för återfall bör läkarna överväga en längre duration av underhållsbehandling med Rixathon, upp till 5 år.

Pemfigus vulgaris

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

Den rekommenderade dosen av Rixathon för behandling av pemfigus vulgaris är 1000 mg administrerat som en intravenös infusion efterföljt av en andra intravenös infusion på 1000 mg två veckor senare, i kombination med nedtrappning av glukokortikoider.

Underhållsbehandling

En intravenös underhållsinfusion på 500 mg bör administreras efter 12 samt 18 månader och därefter var 6:e månad efter behov, baserat på klinisk bedömning.

Behandling av återfall

Vid återfall kan 1000 mg ges intravenöst. Förskrivaren bör också överväga att återuppta eller öka patientens glukokortikoiddos, baserat på klinisk bedömning.

Efterföljande infusioner bör inte administreras tidigare än 16 veckor efter föregående infusion.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för rituximab för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

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

Administreringsätt

Rixathon är avsett för intravenös användning. Den beredda Rixathon-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 Rixathon 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 Rixathon 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, mikroskopisk polyangit och pemfigus vulgaris

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

Spårbarhet

För att underlätta spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Samtliga patienter som behandlas med Rixathon för reumatoid artrit, granulomatos med polyangit, mikroskopisk polyangit eller pemfigus vulgaris 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 rituximab. 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 Rixathon 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 rituximab-behandling kan leda till liknande stabilisering eller förbättring.

Non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Infusionsrelaterade reaktioner

Rituximab associeras med infusionsrelaterade 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, tumörllyssyndrom och anafylaktiska och överkänslighetsreaktioner, beskrivs nedan.

Efter marknadsintroduktionen av den intravenösa formuleringen av rituximab har allvarliga infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång rapporterats, vilka inträder från 30 minuter till 2 timmar efter start av den första intravenösa infusionen med rituximab. Dessa reaktioner kännetecknades av pulmonella händelser och i vissa fall snabb tumörllys och tecken på tumörllyssyndrom 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 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 symptomatisk behandling. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring av tillståndet skall dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörllyssyndrom 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 rituximab (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 rituximab. 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 rituximab bör utsättning av antihypertensiva läkemedel övervägas 12 timmar före Rixathon-infusionen.

Hjärtat

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

Hematologisk toxicitet

Även om rituximab i monoterapi inte är myelosuppressiv, skall försiktighet iaktas 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. Rituximab 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 Rixathon-behandling.

Infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive de med dödlig utgång, kan inträffa vid behandling med rituximab (se avsnitt 4.8). Rixathon 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 Rixathon 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 rituximab. 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 rituximab-behandling även kan försämra utfallet av primära hepatit B-infektioner.

Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med Rixathon 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 Rixathon. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antigen 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 rituximab vid behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL) och kronisk lymfatisk leukemi (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 rituximab har inte studerats hos patienter med NHL och KLL och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med Rixathon kan få vaccinationer med avdödade vacciner. Svartsfrekvensen kan emellertid vara lägre med avdödade vacciner. I en icke randomiserad studie, hade patienter med relapsrad lågradig NHL, som fick rituximab 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 rituximab.

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 rituximab bör behandlingen sättas ut permanent.

Reumatoid artrit, granulomatos med polyangit, mikroskopisk polyangit och pemfigus vulgaris

Metotrexat (MTX) naiva populationer med reumatoid artrit

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

Infusionsrelaterade reaktioner

Rituximab är förknippat med infusionsrelaterade reaktioner (IRR), vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer.

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 rituximab-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 Rixathon 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 Rixathon.

Det finns inga data avseende säkerheten av rituximab hos patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA klass III) eller svår okontrollerad kardiovaskulär sjukdom. Hos patienter behandlade med rituximab 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 Rixathon inleds och patienterna bör övervakas noga under administreringen. Eftersom hypotension kan inträffa under rituximab-infusion bör man överväga att avstå från att ge antihypertensiv behandling 12 timmar före Rixathon-infusionen.

Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med granulomatos med polyangit, mikroskopisk polyangit och pemfigus vulgaris överensstämde med 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 rituximab. Patienter som har eller har haft hjärtsjukdom skall därför följas noga (se Infusionsrelaterade reaktioner ovan).

Infektioner

Baserat på verkningsmekanismen för rituximab 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 rituximab (se avsnitt 5.1). Allvarliga infektioner, inklusive dödsfall, kan inträffa vid rituximab-behandling (se avsnitt 4.8). Rixathon 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 rituximab 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 Rixathon-behandling rekommenderas att immunoglobulinnivåerna fastställs.

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

Mycket sällsynta fall av fatal progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter användning av rituximab 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 rituximab.

Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med Rixathon 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 rituximab. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antigen 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 Rixathon 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 Rixathon bör behandlingen sättas ut permanent.

Immunisering

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

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

Patienter behandlade med Rixathon 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 rituximab 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 rituximab-behandling jämfört med patienter som bara fått metotrexat. Skulle vaccinationer med avdödat vaccin behövas under rituximab-behandling, bör dessa avslutas minst 4 veckor innan nästa behandlingsomgång med rituximab inleds.

Den övergripande erfarenheten av upprepade behandling med rituximab vid reumatoid artrit under ett år, är att andelen av patienter med positiv antikroppstititer 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 Rixathon 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 rituximab (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 rituximab. Patienterna ska emellertid observeras noggrant avseende tecken på infektion om biologiska läkemedel och/eller DMARDs används efter rituximab-behandling.

Maligniteter

Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter. Baserat på den begränsade erfarenheten med rituximab 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.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (52,6 mg) natrium per 10 ml injektionsflaska. Detta läkemedel innehåller 11,5 mmol (263,2 mg) natrium per 50 ml injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För tillfället finns begränsade data över möjliga interaktioner med andra läkemedel och rituximab.

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

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

Patienter med titrar av humana antimusantikroppar (HAMA) eller antikroppar mot läkemedel (ADA) 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 rituximab. Hos dessa patienter var frekvensen av klinisk relevant infektion, under behandlingen med rituximab, 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 Rixathon.

Graviditet

IgG immunoglobuliner passerar placentabariären.

B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mamma exponerats för rituximab 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 rituximab under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). På grund av detta ska Rixathon 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, skall kvinnor inte amma då de behandlas med Rixathon och i 12 månader efter avslutad Rixathon-behandling.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rituximab kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av rituximab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Erfarenhet från non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Summering av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen av rituximab 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 rituximab i monoterapi (som induktionsbehandling eller underhållningsbehandling efter induktionsbehandlingen) eller i kombination med kemoterapi.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som fick rituximab 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 rituximab.

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 cytokinfrisättningsyndrom, 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 rituximab 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 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 uppskattas, 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 rituximab 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 <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 ⁴ , angioödem	hypersensitivitet		anafylaxi	tumörlyssyndrom ⁴ , cytokinfrisättningsyndrom ⁴ , serumsjuka	infusionsrelaterad akut reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktnedgång, perifert ödem, ansiktsödem, LDH-stegring, hypokalcemi				
Psykiska störningar			depression, nervositet			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi, hypestesi, agitation, sömnlöshet, vasodilatation, yrsel, oro	dysgeusi		perifer neuropati, facialisförlamning ⁵	kranial neuropati, förlust av andra sinnesförmågor ⁵
Ögon		lacrimationstörningar, 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 , arytm, +förmaksflimmer, takykardi, +hjärtpåverkan	^v hjärtkammarsvikt, +supraventrikulär takykardi, +ventrikulär takykardi, +angina, +myokardischemi, bradykardi	svåra hjärt-rubbningar ⁴ och ⁶	hjärtsvikt ⁴ och ⁶	
Blodkärl		hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension			vaskulit (övervägande kutan), leukocytoklastisk 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		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	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggvärk, ont i nacken, värk				
Njurar och urinvägar					njurinsufficiens ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	feber, frysningar, asteni, huvudvärk	tumörsmärta, rodnad, sjukdomskänsla, förkylningssyndrom, +trötthet, +frossa, +multiorgansvikt ⁴	smärta vid infusionsstället			

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
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 rituximab</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 rituximab 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 cyklars behandling med rituximab.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Rituximab 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 rituximab i randomiserade studier. Svåra infektioner rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som behandlats med rituximab i monoterapi. Högre frekvens av infektioner överlag, inklusive grad 3- och 4-infektioner, observerades vid underhållsbehandling med rituximab 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 rituximab-behandling. Majoriteten av patienterna hade behandlats med rituximab 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-reaktivering har rapporterats, majoriteten av de patienterna fick rituximab i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Hos patienter med återfall/refraktär KLL, var incidensen av hepatit B-infektion grad 3/4 (reaktivering och primär infektion) 2 % i R-FC jämfört med 0 % FC. Progression av Kaposi sarkom har observerats vid behandling med rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 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 rituximab plus FC. Ingen skillnad rapporterades för incidensen av anemi. Några fall av fördröjd neutropeni, som uppstått mer än fyra veckor efter sista infusionen av rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab och kontrollgruppen. Kardiella händelser rapporterades som allvarliga biverkningar (inklusive förmaksflimmer, myokardinfarkt, vänsterkammarsvikt, myokardischemi) hos 3 % av patienterna som behandlades med rituximab jämfört med < 1 % av de i kontrollgruppen. I studier som utvärderar rituximab 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 rituximab 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 rituximab mot non-Hodgkins lymfom. I majoriteten av dessa fall administrerades rituximab tillsammans med kemoterapi.

IgG-nivåer

I de kliniska studierna som studerade rituximab som underhållsbehandling vid relapsande/refraktära folliculära lymfom var median IgG-nivåerna under den lägsta gränsen för normalvärdet (LLN) (< 7 g/l) i både observationsgruppen och rituximab-gruppen efter induktionsbehandling. I observationsgruppen ökade IgG nivåerna efterhand till över LLN, men i rituximab gruppen förblev de konstanta. Andelen patienter med IgG-nivåer under LLN var ungefär 60 % i rituximab 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 rituximab. 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 - rituximab 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 rituximab var ungefär densamma som andelen patienter som rapporterade biverkningar efter initial exponering (för någon biverkan och för grad 3/4 biverkningar).

Patientundergrupper - rituximab 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 rituximab inom reumatoid artrit baseras på data från patienter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion.

Säkerhetsprofilen för rituximab 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 rituximab (se avsnitt 4.4).

Patienterna fick 2 x 1000 mg rituximab med ett intervall på två veckor mellan doserna; i tillägg till metotrexat (10-25 mg/vecka). Rituximab-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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste biverkningarna som ansågs bero på behandling med rituximab 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 rituximab har progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4) och serumsjukeliknande reaktion rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Tabell 2 Summering av biverkningar som rapporterats hos patienter med reumatoid artrit som fått rituximab 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	serumsjukeliknande reaktion
Immunsystemet	infusions-		infusionsrelaterad		

Organklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	relaterade reaktioner ³ (hypertoni, illamående, hudutslag, feber, pruritus, urtikaria, halsirritation, heta blodvallningar, hypotoni, rinit, stelhet, takykardi, utmattning, svalgont, perifert ödem, erytem)		e reaktioner ³ (generaliserat ödem, bronkospasm, väsande andning, larynxödem, angioneurotiskt ödem, generaliserad pruritus, anafylaxi, anafylaktoid reaktion)		
Metabolism och nutrition		hyperkolesterolemi			
Psykiska störningar		depression, ångest			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	parestesi, migrän, yrsel, ischiassmärta			
Hjärtat				kärlkramp, förmaksflimmer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt	förmaksfladder
Magtarmkanalen		dyspepsi, diarré, gastroesofagal reflux, munsår, smärtor i övre buken			
Hud och subkutan vävnad		alopeci			toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom ⁵
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 Reaktionerna inträffade under eller inom 24 timmar efter infusion. Se även infusionsrelaterade reaktioner nedan. Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa som resultat av överkänslighet och/eller av verkningsmekanismen.

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 rituximab var högst under de första 6 månaderna, och minskade därefter. Detta beror främst på de infusionsrelaterade reaktionerna (mest frekvent förekommande under första behandlingsomgången),

förrädd RA och infektioner, vilka alla förekommer mer frekvent under de första 6 månaderna av behandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier var den mest frekventa biverkningen efter behandling med rituximab infusionsrelaterade reaktioner (IRR) (se Tabell 2). Av 3189 patienter som behandlades med rituximab fick 1135 (36 %) minst en infusionsrelaterad reaktion, 733 patienter av 3189 (23 %) fick en infusionsrelaterad reaktion efter första infusionen av rituximab. 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 rituximab-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 rituximab. 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.

Infektioner

Infektionsfrekvensen var ungefär 94 per 100 patientår hos rituximab-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 rituximab visade ingen signifikant ökning av frekvensen av allvarliga infektioner. I kliniska studier har nedre luftvägsinfektioner (inklusive pneumoni) rapporteras med samma frekvens i rituximab-grupper som i kontrollgrupper.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med dödlig utgång har rapporterats efter användning av rituximab 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 rituximab 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 rituximab (se avsnitt 4.4).

Hjärt-kärlbiverkningar

Allvarliga kardiella händelser rapporterades med en frekvens av 1,3 per 100 patientår hos rituximab-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 rituximab-behandling har observerats, av vilka majoriteten var övergående och milda eller måttliga i svårighetsgrad. Neutropeni kan uppkomma flera månader efter administrering av rituximab (se avsnitt 4.4).

I placebokontrollerade delar av kliniska studier hade 0,94 % (13/1382) av rituximab-behandlade patienter och 0,27 % (2/731) av placebopatienter 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.

Avvikelser i laboratorievärden

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM under den nedre normalvärdesgränsen) har observerats hos RA-patienter behandlade med rituximab. 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 rituximab. 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

Induktion av remission

Nittionio patienter behandlades för induktion av remission av GPA och MPA i en klinisk studie med rituximab (375 mg/m², en gång i veckan under 4 veckor) och glukokortikoider (se avsnitt 5.1).

Biverkningarna som anges i tabell 3 var alla biverkningar som inträffade med en incidens av $\geq 5\%$ i rituximab-gruppen och med en högre frekvens än jämförelsegruppen.

Tabell 3 Biverkningar som förekom under 6 månader hos $\geq 5\%$ av patienterna som fick rituximab för induktion av remission vid GPA och MPA, och i en högre frekvens än kontrollgruppen.

Organklassificering	Rituximab
Biverkning	(n = 99)
Infektioner och infestationer	
Urinvägsinfektion	7 %
Bronkit	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaryngit	5 %
Blodet och lymfsystemet	
Trombocytopeni	7 %
Immunsystemet	
Cytokinfriättningsyndrom	5 %
Metabolism och nutrition	
Hyperkalemi	5 %
Psyksiska störningar	
Sömlöshet	14 %
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	10 %
Tremor	10 %

Organklassificering	Rituximab
Biverkning	(n = 99)
Blodkärl	
Hypertension	12 %
Blodvällning	5 %
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	12 %
Dyspné	11 %
Epistaxis	11 %
Nästäppa	6 %
Magtarmkanalen	
Diarré	18 %
Dyspepsi	6 %
Konstipation	5 %
Hud och subkutan vävnad	
Acne	7 %
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelspasm	18 %
Artralgi	15 %
Ryggsmärta	10 %
Muskelsvaghet	5 %
Muskuloskeletal smärta	5 %
Smärta i extremiteter	5 %
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Perifert ödem	16 %
Undersökningar	
Minskat hemoglobin	6 %

Underhållsbehandling

I ytterligare en klinisk studie behandlades totalt 57 patienter med svår, aktiv GPA- och MPA i remission av sjukdomen med rituximab för underhåll av remission (se avsnitt 5.1).

Tabell 4 Biverkningar som förekommer hos $\geq 5\%$ av patienter som får rituximab för underhållsbehandling av GPA och MPA och med en högre frekvens än jämförelsegruppen

Organklassificering Biverkning ¹	Rituximab (n = 57)
Infektioner och infestationer	
Bronkit	14 %
Rinit	5 %
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Pyrexia	9 %
Influensaliknande sjukdom	5 %
Perifert ödem	5 %
Magtarmkanalen	
Diarré	7 %
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Dyspné	9 %
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Infusionsrelaterade reaktioner ²	12 %
¹ Händelser betraktades som biverkningar endast efter en noggrann bedömning och där ett orsakssamband mellan läkemedlet och biverkningen ansågs vara åtminstone en rimlig möjlighet. ² Detaljer om infusionsrelaterade reaktioner ges i avsnittet beskrivning av utvalda biverkningar.	

Den övergripande säkerhetsprofilen överensstämde med den väletablerade säkerhetsprofilen för rituximab vid godkända autoimmuna indikationer, inklusive GPA/MPA. Sammantaget upplevde 4 % av patienterna i rituximab-gruppen biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. De flesta biverkningarna i rituximab-gruppen var milda eller måttliga i intensitet. Inga patienter i rituximab-gruppen hade dödliga biverkningar.

De vanligast rapporterade händelserna som betraktades som biverkningar var infusionsrelaterade reaktioner och infektioner.

I en långtidsobservationsstudie av säkerhet fick 97 patienter med GPA/MPA behandling med rituximab (medelvärde 8 infusioner [intervall 1-28]) i upp till 4 år enligt läkarens normala praxis och omdöme. Den övergripande säkerhetsprofilen överensstämde med den väletablerade säkerhetsprofilen för rituximab vid RA och GPA/MPA och inga nya biverkningar rapporterades.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I den kliniska studien där induktion av remission vid svår aktiv GPA och MPA studerades definierades infusionsrelaterade reaktioner (IRR) som någon biverkan som inträffade inom 24 timmar efter en infusion och som av prövare ansågs vara infusionsrelaterad. Av de nittionio patienter som behandlades med rituximab fick 12 (12 %) minst en IRR. Alla IRR var av CTC grad 1 eller 2. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var cytokinfrisättningssyndrom, blodvallning, halsirritation, och tremor. Rituximab gavs i kombination med intravenösa glukokortikoider vilket kan minska incidensen och allvarlighetsgraden av dessa händelser.

I den kliniska studien med underhållsbehandling upplevde 7/57 (12 %) patienter i gruppen med rituximab minst en infusionsrelaterad reaktion. Förekomsten av IRR-symtom var högst under eller efter den första infusionen (9 %) och minskade med efterföljande infusioner (< 4 %). Alla IRR-symtom var milda till måttliga och de flesta rapporterades från organsystemen andningsvägar, bröstorg och mediastinum samt hud och subkutan vävnad.

Infektioner

I den kliniska studien på induktion av remission som inkluderade 99 patienter som behandlades med rituximab 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 rituximab-gruppen var lunginflammation med en frekvens på 4 %.

I den kliniska studien med underhållsbehandling upplevde 30/57 (53 %) patienter i rituximab-gruppen infektioner. Förekomsten av alla grader av infektioner var likartade mellan grupperna. Infektionerna var övervägande lindriga till måttliga. De vanligaste infektionerna i rituximab-gruppen omfattade övre luftvägsinfektioner, gastroenterit, urinvägsinfektioner och herpes zoster. Förekomsten av allvarliga infektioner var likartade i båda grupperna (cirka 12 %). Den vanligast rapporterade allvarliga infektionen i rituximab-gruppen var mild eller måttlig bronkit.

Maligniteter

I den kliniska studien på induktion av remission var förekomsten av malignitet hos patienter som behandlades med rituximab 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

I den kliniska studien på induktion av remission var 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 rituximab 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 rituximab. Frekvensen av totalt antal infektioner och allvarliga infektioner ökade inte efter utvecklingen av lågt antal IgA, IgG eller IgM.

I den kliniska studien på induktion av remission, vid 6 månader, hade 27 %, 58 % och 51 % av patienterna i rituximab-gruppen med normala immunglobulinnivåer vid studiestart, låga IgA, IgG och IgM-nivåer jämfört med 25 %, 50 % och 46 % i cyklofosamid-gruppen.

I den kliniska studien med underhållsbehandling observerades ingen kliniskt betydelsefull skillnad mellan de två behandlingsgrupperna eller minskning i totalt immunoglobulin, IgG, IgM eller IgA.

Neutropeni

I den kliniska studien på induktion av remission, utvecklade 24 % av patienterna i rituximab-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 rituximab.

I den kliniska studien med underhållsbehandling var förekomsten av neutropeni av alla grader 0 % för rituximab-behandlade patienter jämfört med 5 % för azatioprin-behandlade patienter.

Hud och subkutan vävnad

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

Erfarenhet från pemfigus vulgaris

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för rituximab i kombination med korttidsanvändning av glukokortikoider i låg dos vid behandling av patienter med pemfigus vulgaris studerades i en fas 3, randomiserad, kontrollerad, öppen multicenterstudie med pemfiguspatienter som inkluderade 38 pemfigus vulgaris (PV)-patienter som randomiserades till rituximab-gruppen. Patienter randomiserade till rituximab-gruppen fick en initial intravenös dos på 1000 mg studiedag 1 och en andra intravenös dos på 1000 mg studiedag 15. Underhållsdoser på 500 mg intravenöst administrerades vid månad 12 och 18. Patienter kunde få 1000 mg intravenöst vid återfall (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen för rituximab hos patienter med PV överensstämde med den som observerats hos patienter med RA och GPA/MPA.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som presenteras i tabell 5 var biverkningar som inträffade med en frekvens ≥ 5 % av rituximab-behandlade PV-patienter, med en ≥ 2 % absolut skillnad i incidens mellan den rituximab-behandlade gruppen och prednisongruppen med standarddos upp till månad 24. Inga patienter togs ur behandling på grund av biverkningar.

Tabell 5 Biverkningar hos rituximab-behandlade pemfigus vulgaris-patienter från klinisk studie upp till 24 månader.

Organklassificering Biverkning	Rituximab + lågdos prednison (n = 38)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Infusionsrelaterade reaktioner*	58 %
Hud och subkutan vävnad	
Alopeci	13 %
Klåda	5 %
Urtikaria	5 %
Hudsjukdom	5 %
Psykiska störningar	
Kronisk depression	13 %
Svår depression	5 %
Irritation	5 %
Infektioner och infestationer	
Herpesvirusinfektion	8 %
Herpes zoster	5 %
Oral herpes	5 %
Konjunktivit	5 %
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Trötthet	8 %
Pyrexia	5 %
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	5 %
Yrsel	5 %
Magtarmkanalen	
Övre magsmärtor	5 %
Hjärtat	
Takykardi	5 %
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskuloskeletal smärta	5 %
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Papillom på huden	5 %
* Infusionsrelaterade reaktioner inkluderade symtom noterade vid nästa besök efter varje infusion och biverkningar som uppstått samma dag eller dagen efter infusionen. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna inkluderade huvudvärk, frossa, högt blodtryck, illamående, asteni och smärta.	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner var vanliga (58 %) i den kliniska studien på pemfigus vulgaris. Nästan alla infusionsrelaterade reaktioner var milda eller måttliga. Andelen patienter som fick en infusionsrelaterad reaktion var 29 % (11 patienter), 40 % (15 patienter), 13 % (5 patienter) och 10 % (4 patienter) efter de första, andra, tredje respektive fjärde infusionerna. Inga patienter togs ur behandling på grund av en infusionsrelaterade reaktioner. Symtom på infusionsrelaterade reaktioner var likartade i typ och svårighetsgrad jämfört med de som ses hos patienter med RA och GPA/MPA.

Infektioner

Fjorton patienter (37 %) i rituximab-gruppen fick behandlingsrelaterade infektioner jämfört med 15 patienter (42 %) i prednisongruppen med standarddos. De vanligaste infektionerna i rituximab-gruppen var herpes simplex- och zosterinfektioner, bronkit, urinvägsinfektion, svampinfektion och konjunktivit. Tre patienter (8 %) i rituximab-gruppen fick totalt 5 allvarliga infektioner (lunginflammation orsakad av *pneumocystis jirovecii*, infektiös trombos, intervertebral diskrit, lunginfektion, stafylokocksepsis) och en patient (3 %) i prednisongruppen med standarddos upplevde en allvarlig infektion (lunginflammation orsakad av *pneumocystis jirovecii*).

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 rituximab intravenös formulering är tillgängliga från kliniska studier på människa. Den högsta intravenösa dosen av rituximab 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 rituximab 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

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

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 celldöd via apoptos.

Antalet perifera B-celler sjönk under normalvärdet efter att den första infusionen med rituximab 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 rituximab-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 rituximab 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 rituximab. Hos patienter med granulomatos med 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.

Klinisk erfarenhet av non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Follikulära lymfom

Monoterapi

Initial behandling, 1 dos per vecka i 4 veckor

I den pivotala studien deltog 166 patienter, med lågradigt eller follikulärt B-cells non-Hodgkins lymfom (NHL) som recidiverat eller varit kemoterapiresistent. Patienterna gavs rituximab 375 mg/m² kroppsytan 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 rituximab. 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, lågradigt eller follikulärt B-cells-NHL, 375 mg/m² rituximab 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 kemoterapieresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, med stor tumörbörda (enstaka lesion ≥ 10 cm i diameter), 375 mg/m² rituximab 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 kemoterapieresistent, låggradigt eller follikulärt B-cells-NHL, och som hade uppnått ett objektiva kliniskt svar vid en tidigare behandlingskur med rituximab. Dessa patienter fick rituximab, 375 mg/m² som intravenös infusion 1 gång per vecka i sammanlagt fyra veckor. Tre av patienterna hade tidigare erhållit två kurer av rituximab 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 %; CR 10 %, PR 28 %) 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 rituximab (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 rituximab 375 mg/m² i kombination med CVP (R-CVP). Rituximab 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 rituximab 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 6.

Tabell 6 Översikt över de huvudsakliga resultaten från fyra randomiserade fas III-studier som utvärderar fördelarna med rituximab 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 r 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 r 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 r 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 rituximab (n = 505) eller observation (n = 513). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Underhållsbehandling med rituximab bestod av en infusion av rituximab 375 mg/m² kroppsytan givet varannan månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Den fördefinierade primära analysen genomfördes vid en median observationstid på 25 månader från randomisering, resulterade underhållsbehandling med rituximab 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 7).

Signifikant nytta av underhållsbehandling med rituximab 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) i den primära analysen (Tabell 7). Data från den förlängda uppföljningen av patienter i studien (median uppföljningstid 9 år) bekräftade den långsiktiga nyttan av underhållsbehandling med rituximab avseende PFS, EFS, TNLT och TNCT (Tabell 7).

Tabell 7 Översikt av effektresultat för underhållsbehandling med rituximab jämfört med observation vid den protokolldefinierade primära analysen och efter median uppföljningstid på 9 år (slutlig analys)

	Primär analys (median uppföljningstid: 25 månader)		Slutlig analys (median uppföljningstid: 9,0 år)	
	Observation n = 513	Rituximab n = 505	Observation n = 513	Rituximab n = 505
Primär effektvariabel				
Progressionsfri överlevnad (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
riskreduktion	50 %		39 %	
Sekundär effektvariabel				
Överlevnad (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-värde	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95 % KI)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
riskreduktion	11 %		-6 %	
Händelsefri överlevnad (median)	38 månader	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
riskreduktion	46 %		36 %	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 år	NR
log-rank p-värde	0,0003		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
riskreduktion	39 %		34 %	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-värde	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95 % KI)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
riskreduktion	40 %		39 %	
Total svarsfrekvens*	55 %	74 %	61 %	79 %
Chi 2-test p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Odds ratio (95 % KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Komplett svarsfrekvens (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	67 %
Chi 2-test p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Odds ratio (95 % KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* Vid slutet av underhållsbehandling/observation; slutliga analysresultat baserat på 73 månaders median uppföljningstid.

Uppföljning: NR; ej nåbar vid tidpunkt för klinisk cut-off, TNCT: tid till nästa kemoterapibehandling, TNLT: tid till nästa anti-lymfombehandling.

Underhållsbehandling med rituximab gav genomgående nytta i alla predefinierade testade sub-grupper: 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 rituximab 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 rituximab underhållsbehandling (n = 167) eller observation (n = 167). Rituximab underhållsbehandling bestod av en infusion av rituximab 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 8).

Tabell 8 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⁾ Estimatens beräknades som riskkvot.

²⁾ Sista tumörsvaret 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 rituximab 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 rituximab underhållsbehandling jämfört med 14,3 månader i observationsgruppen. Användning av cox regressionsanalys visade att risken för sjukdomsprogression eller död reducerades med 61 % med rituximab underhållsbehandling jämfört med observation (95 % KI; 45 % - 72 %). Kaplan-Meier-estimerad progressionsfri frekvens efter 12 månader var 78 % i gruppen med rituximab underhållsbehandling jämfört med 57 % i observationsgruppen. En analys av överlevnad bekräftade den signifikanta nyttan med rituximab underhållsbehandling framför observation ($p = 0,0039$ log-rank test). Rituximab underhållsbehandling reducerade risken för död med 56 % (95 % KI; 22 % - 75 %).

Tabell 9 Underhållsbehandlingsfas: Översikt av effektresultaten för rituximab jämfört med observation (28 månaders medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Riskreduktion
	Observation (n = 167)	Rituximab (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 %

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion	
	Observation (n = 167)	Rituximab (n = 167)	Log-rank p-värde		
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 %
			NR	0,0348	
OS					
	CHOP	NR			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 rituximab underhållsbehandling bekräftades i alla subgrupper som analyserades, oavsett induktionsbehandling (CHOP eller R-CHOP) eller kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR eller PR) (tabell 9). Rituximab 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 rituximab 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 rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab 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 antikroppar mot läkemedel (ADA) 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, cyklofosamid 250 mg/m², dag 1-3) var 4:e vecka i 6 cykler eller rituximab i kombination med FC (R-FC). Rituximab 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 10a och tabell 10b) och 552 patienter (276 R-FC, 276 FC) i studien med återfall/refraktär KLL (tabell 10).

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 10a). 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 10b).

Tabell 10a Första linjens behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Översikt av effektresultat för rituximab 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 10b 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 11 Behandling av återfall/refraktär kronisk lymfatisk leukemi – översikt över
effektresultat för rituximab 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 %
Responshäns (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 %

Responshäns 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 rituximab 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 responshäns med nytta i form av PFS-frekvens, om än med måttligt högre toxicitet (särskilt myelotoxicitet). Dessa studier stödjer användningen av rituximab med kemoterapi.

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

Pediatrik population

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

Klinisk erfarenhet vid reumatoid artrit

Effekt och säkerhet av rituximab 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). Rituximab administrerades som två intravenösa infusioner med 15 dagars mellanrum. Patienterna fick 2 x 1000 mg rituximab 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 rituximab mellan vecka 24 och 56 i en öppen uppföljningsstudie.

Studier av rituximab 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. Rituximab är inte indikerat för dessa patienter då säkerhetsdata från långtidsbehandling med rituximab är otillräckliga, i synnerhet gällande risken för utveckling av maligniteter och PML.

Utfall i sjukdomsaktivitet

Rituximab 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 12). 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 12 Kliniska resultat vid primärt effektmått studie 1 (ITT population)

	Resultat [†]	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1000 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 DAS	-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 rituximab i kombination med metotrexat en signifikant större reduktion i sjukdomsaktivitet (DAS28) än patienter som behandlades med enbart metotrexat (Tabell 12). I likhet erhöles ett måttligt till bra svar enligt European League Against Rheumatism (EULAR) av signifikant fler rituximab + metotrexat-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlades enbart med metotrexat (Tabell 12).

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 rituximab 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 % rituximab 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 rituximab/metotrexat ingen progression av erosionen under 56 veckor (Tabell 13).

Tabell 13 Radiologiskt utfall vid 1 år (mITT population)

	Placebo+ metotrexat	Rituximab +metotrexat 2 x 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 rituximab 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 rituximab jämfört med patienter behandlade med enbart metotrexat. Andelen rituximab-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 14).

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 14).

Tabell 14 Fysisk funktion och livskvalitet vid vecka 24 i Studie 1

Utfall [†]	Placebo+MTX	Rituximab +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 rituximab i kombination med metotrexat visade ökat svar jämfört med patienter negativa för båda.

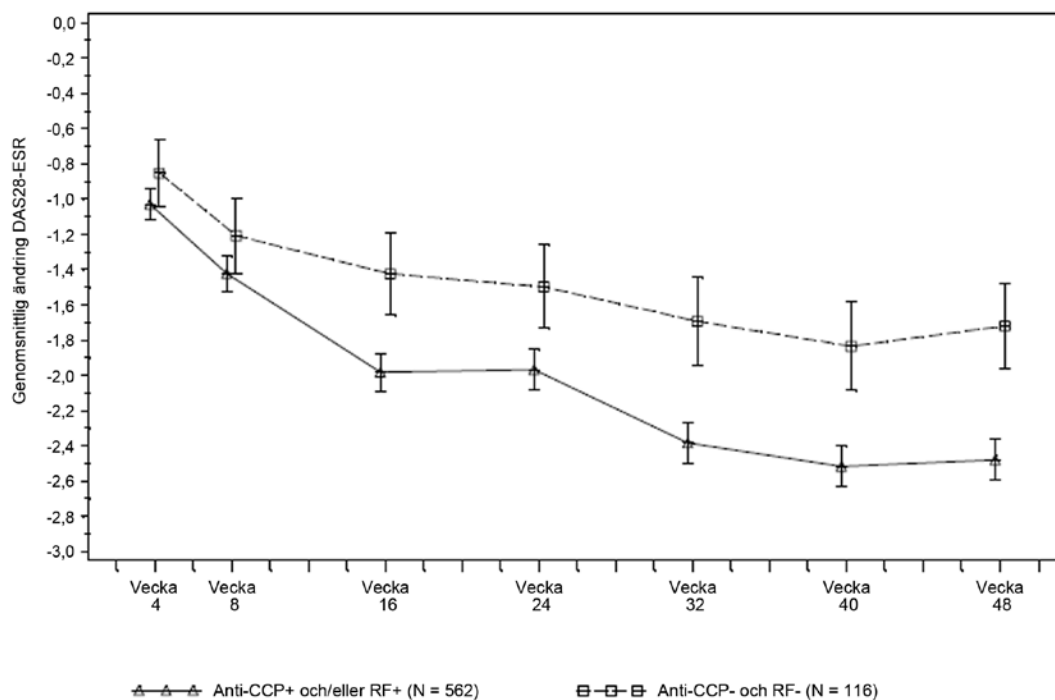
Effekten hos rituximab-behandlade patienter analyserades utifrån autoantikroppstatus före behandlingsstart. Vid vecka 24 hade patienter som var seropositiva för RF och/eller anti-CCP antikroppar vid behandlingens påbörjande signifikant ökad möjlighet att uppnå ACR20 och 50 jämfört med seronegativa patienter (p = 0,0312 och p = 0,0096) (Tabell 15). 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 15 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

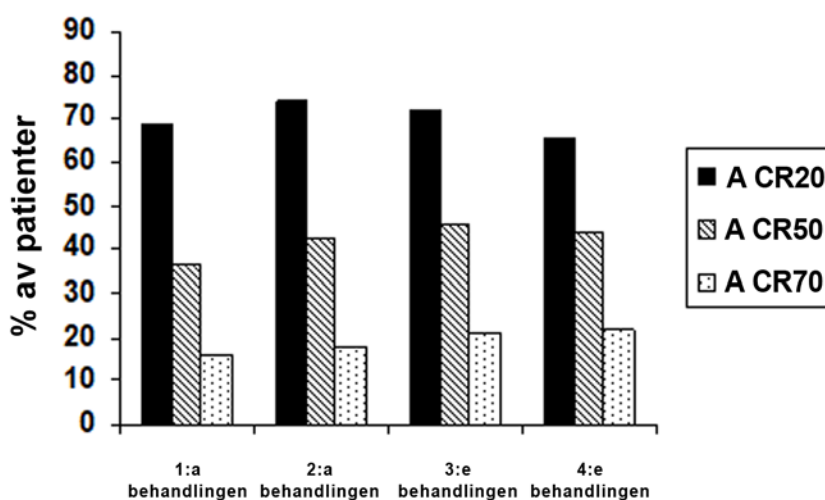
Bild 1: Förändring av DAS28-ESR baserat på ursprunglig autoantikroppstatus



Långtidseffekt vid upprepade behandlingsomgångar

Behandling med rituximab 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 ADA i kliniska studier efter behandling med rituximab. Uppkomsten av ADA förknippades inte med klinisk försämring eller med en ökad risk för reaktioner mot efterföljande infusioner hos majoriteten av patienterna. Förekomst av ADA 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 rituximab 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

Induktion av remission

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 (2 mg/kg/dag) under 3-6 månader eller rituximab (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 studiebehandlingens 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 rituximab jämfört med cyklofosamid för fullständig remission vid 6 månader (tabell 16).

Effekt observerades både för patienter med nyligen diagnostiserad sjukdom och för patienter med recidiverande sjukdom (tabell 17).

Tabell 16 Andel av patienter som uppnådde fullständig remission vid 6 månader (Intent-to-Treat population^{*})

	Rituximab (n = 99)	Cyklofosamid (n = 98)	Behandlingsskillnad (rituximab- Cyklofosamid)
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 17 Fullständig remission vid 6 månader per sjukdomsstatus

	Rituximab	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 rituximab-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 rituximab-gruppen jämfört med fyra i cyklofosamid-gruppen.

Laboratoriesvar

Totalt testades 23/99 (23 %) patienter som fick rituximab från studien av induktion av remission positivt för ADA vid 18 månader. Ingen av de 99 patienter som fick rituximab var ADA-positiva vid screening. Det fanns ingen uppenbar negativ inverkan på säkerhet och effekt vid närvaron av ADA i studien av induktion av remission.

Underhållsbehandling

Totalt 117 patienter (88 med GPA, 24 med MPA och 5 med njurbegränsad ANCA-associerad vaskulit) i remission av sjukdomen randomiserades till att få azatioprin (59 patienter) eller rituximab (58 patienter) i en prospektiv, multicenter, kontrollerad, öppen studie. Patienterna som inkluderades var 21 till 75 år gamla och hade nyligen diagnostiserad eller återfall av sjukdom i fullständig remission efter kombinerad behandling med glukokortikoider och upprepade doser cyklofosamid. Majoriteten av patienterna var ANCA-positiva vid diagnostisering eller under sjukdomsförloppet. De hade histologiskt bekräftad nekrotiserande vaskulit i små kärl med en klinisk fenotyp av GPA/MPA eller njurbegränsad ANCA-associerad vaskulit; eller båda.

Remissionsinducerad behandling inkluderade intravenöst prednison administrerat enligt provarens omdöme. Hos vissa patienter föregicks behandling av upprepade doser metylprednisolon och upprepade doser cyklofosamid tills att remission uppnåtts efter 4 till 6 månader. Vid den tidpunkten och inom max 1 månad efter sista dosen cyklofosamid randomiserades patienter till antingen behandling med rituximab (två intravenösa infusioner om 500 mg med två veckors mellanrum (på dag 1 och på dag 15) efterföljt av 500 mg intravenös infusion var 6:e månad i 18 månader) eller azatioprin (administrerat oralt i en dos på 2 mg/kg/dag i 12 månader, därefter 1,5 mg/kg/dag i 6 månader och slutligen 1 mg/kg/dag i 4 månader (behandlingen avbröts efter dessa 22 månader)). Prednison-behandlingen trappades ned och hölls sedan på en låg dos (ungefär 5 mg om dagen) i minst 18 månader efter randomiseringen. Nedtrappning av prednison-dos och beslut om att avsluta prednison-behandling efter 18 månader lämnades åt provarens omdöme.

Alla patienter följdes till månad 28 (10 respektive 6 månader efter sista infusionen med rituximab eller azatioprin-dosen). Profylax mot lunginflammation orsakad av *Pneumocystis jirovecii* krävdes för alla patienter med antal CD4+ T-lymfocyter mindre än 250 per kubikmillimeter.

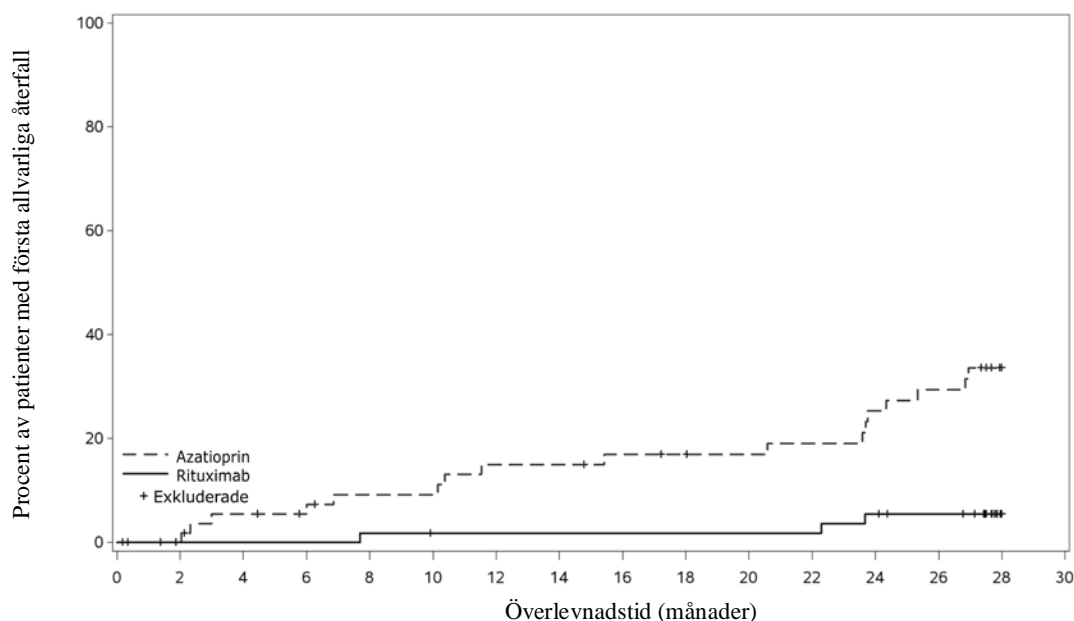
Det primära utfallsmåttet var frekvensen allvarliga återfall vid månad 28.

Resultat

Vid månad 28 inträffade allvarligt återfall (definierat som återuppträdande av kliniska tecken och/eller laboratorievärden för vaskulär aktivitet ([BVAS] > 0) som kan leda till organsvikt eller skada, eller kan vara livshotande) hos 3 patienter (5 %) i rituximab -gruppen och hos 17 patienter (29 %) i azatioprin-gruppen ($p = 0,0007$). Mindre återfall (ej livshotande och ej involverande organsvikt) förekom hos sju patienter i rituximab -gruppen (12 %) och åtta patienter i azatiopringruppen (14 %).

Kurvan över den kumulativa förekomstfrekvensen visade att tiden till första allvarliga återfallet var längre hos patienter med rituximab från och med månad 2 och bibehölls fram till månad 28 (Bild 3).

Bild 3: Kumulativ förekomst av första allvarliga återfall över tid



Antal patienter med allvarligt återfall

Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3

Antal patienter med risk

Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Notera: patienter exkluderades vid månad 28 om det inte inträffat någon händelse

Laboratoriesvar

Totalt utvecklade 6/34 (18 %) av de rituximab -behandlade patienterna i den kliniska studien med underhållsbehandling ADA. Det fanns ingen uppenbar negativ inverkan på säkerhet och effekt vid närvaro av ADA i den kliniska studien med underhållsbehandling.

Klinisk erfarenhet vid pemfigus vulgaris

Effekten och säkerheten av rituximab i kombination med korttidsbehandling med glukokortikoider (prednison) i låg dos utvärderades hos nyligen diagnostiserade patienter med måttligt till svår pemfigus (74 pemfigus vulgaris [PV] och 16 pemfigus foliaceus [PF]), i denna randomiserade, öppna och kontrollerade multicenterstudie. Patienterna var mellan 19 och 79 år och hade inte fått någon behandling för pemfigus tidigare. I PV-populationen hade 5 (13 %) patienter i rituximab-gruppen och 3 (8 %) patienter i prednisongruppen med standarddos en måttlig sjukdom och 33 (87 %) patienter i rituximab -gruppen och 33 (92 %) patienter i prednisongruppen med standarddos en svår sjukdom enligt sjukdomssvårighetsgrad definierad enligt Harmans kriterier.

Patienterna stratifierades med utgångspunkt i sjukdomens svårighetsgrad (måttlig eller svår) och randomiserades 1:1 för att få antingen rituximab och lågdos prednison eller standarddos prednison. Patienter som randomiserades till rituximab -gruppen fick en initial intravenös infusion med rituximab om 1000 mg på studiedag 1 i kombination med 0,5 mg/kg/dag oralt prednison, nedtrappat över 3 månader vid måttlig sjukdom eller 1 mg/kg/dag oralt prednison nedtrappat över 6 månader vid svår sjukdom och en andra intravenös infusion på 1000 mg på studiedag 15. Underhållsinfusioner av rituximab 500 mg administrerades vid månad 12 och 18. Patienter som randomiserades till prednisongruppen med standarddos fick en initial oral dos 1 mg/kg/dag nedtrappat över 12 månader om de hade måttlig sjukdom eller 1,5 mg/kg/dag oralt prednison nedtrappat över 18 månader om de hade svår sjukdom. Patienter i rituximab -gruppen som fick återfall kunde få en ytterligare infusion av rituximab 1000 mg i kombination med återinsatt eller ökad prednisondos. Underhållsinfusioner och infusioner vid återfall administrerades inte tidigare än 16 veckor efter föregående infusion.

Det primära syftet med studien var fullständig remission (fullständig epitelialisering och frånvaro av ny och/eller etablerade lesioner) vid månad 24 utan användning av prednisonterapi under två månader eller mer (CROff för ≥ 2 månader).

Resultat

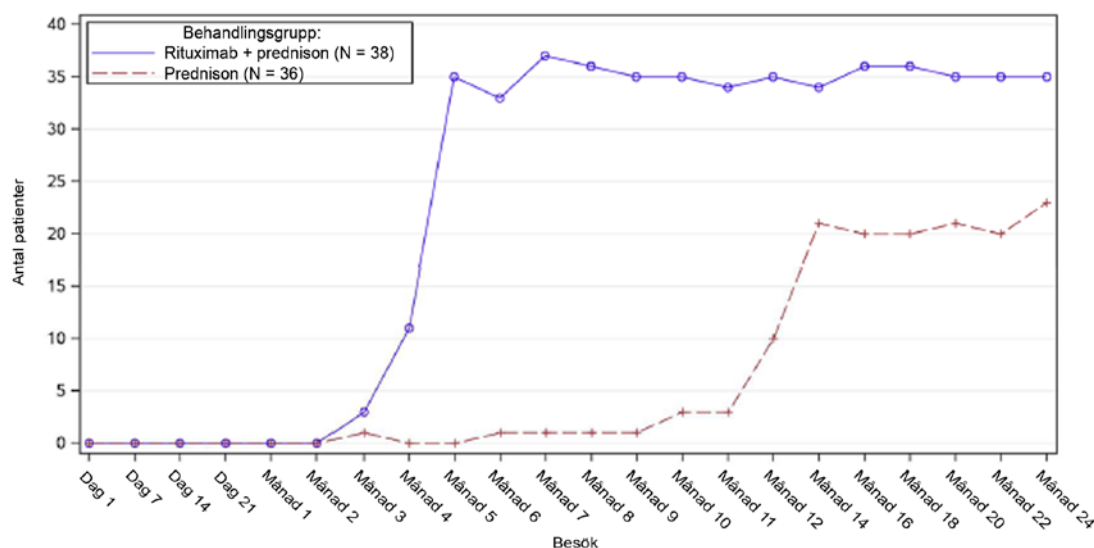
Studien visade statistiskt signifikanta resultat på rituximab och lågdos prednison över standarddos prednison genom att uppnå CROff ≥ 2 månader vid månad 24 hos PV-patienter (se tabell 18).

Tabell 18 Procent av PV-patienter som uppnådde fullständig remission utan kortikosteroidbehandling i två månader eller mer vid månad 24 (Intent-to-Treat population – PV)

	Rituximab + Prednison n = 38	Prednison n = 36	p-värde ^a	95 % KI ^b
Antal responders (Response rate %)	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)
^a p-värde är från Fisher's exact test med mitt-p korrektion				
^b 95 % konfidensintervall är korrigerat Newcombe intervall				

Antalet patienter med rituximab plus låg dos med prednison utan prednisonbehandling eller med minimal behandling (prednisondos på 10 mg eller mindre om dagen) jämfört med patienter med standarddos av prednison över en 24 månaders behandlingsperiod, visar en steroidbesparande effekt av rituximab (bild 4).

Bild 4: Antal patienter utan eller med minimal kortikosteroidbehandling (≤ 10 mg/dag) över tid



Post-hoc retrospektiv utvärdering av laboratorieresvar

Totalt 19/34 (56 %) patienter med PV, som behandlades med rituximab, testades positivt för ADA-antikroppar vid 18 månader. Den kliniska relevansen av att utveckla ADA hos rituximab-behandlade patienter med PV 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 rituximab som enda läkemedel eller i kombination med CHOP-behandling (använda rituximab-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 centrala kompartments distributionsvolym (V₁) 0,14 l/dag, 0,59 l/dag, respektive 2,7 l. Uppskattad median terminal eliminationshalveringstid för rituximab var 22 dagar (intervall, 6,1 till 52 dagar). Baseline-värdet för antal CD19-positiva celler och storleken på mätbara tumörlesions bidrog delvis till variabiliteten i CL₂ för rituximab 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 tumörlesions 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 tumörlesions. 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 rituximab. Denna analys tyder på att dosjustering av rituximab med någon av de testade covariaterna inte förväntas medföra en meningsfull reduktion av dess farmakokinetiska variabilitet.

Rituximab 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 rituximab, 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 rituximab 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 171-1177 µg/ml) efter den åttonde infusionen.

Den farmakokinetiska profilen för rituximab 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 rituximab gavs.

Kronisk lymfatisk leukemi

Rituximab 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 rituximab 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 kroppsytta 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. Medelvärden 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 rituximab 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 Rixathon och polyvinylklorid- eller polyetylenpåsar eller infusionsset.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

3 år.

Utspädd lösning

- Efter aseptisk spädning i natriumkloridlösning:
Kemisk och fysikalisk stabilitet för Rixathon utspädd i 0,9 % natriumkloridlösning har påvisats i 30 dagar vid 2 °C-8 °C och därefter i 24 timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C).
- Efter aseptisk spädning i glukoslösning:
Kemisk och fysikalisk stabilitet för Rixathon utspädd i 5 % glukoslösning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 12 timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C).

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

10 ml injektionsflaska: Injektionsflaskor av klart typ I-glas med butylgummipropp som innehåller 100 mg rituximab i 10 ml. Förpackningar med 2 eller 3 injektionsflaskor.

50 ml injektionsflaska: Injektionsflaskor av klart typ I-glas med butylgummipropp som innehåller 500 mg rituximab i 50 ml. Förpackningar med 1 eller 2 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Aseptisk beredning

Aseptisk hantering måste säkerställas vid beredning av infusionen. Beredningen ska:

- utföras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i enlighet med rutiner för god praxis särskilt vad avser aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredas i en huv med laminärt flöde eller biologiskt säkerhetskåp med användning av standardåtgärder för säker hantering av intravenösa medel.

Drag upp erforderlig mängd Rixathon 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rixathon 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

EU/1/17/1185/001

EU/1/17/1185/002

Rixathon 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

EU/1/17/1185/003

EU/1/17/1185/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juni 2017

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 (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) 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 (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ÖSTERRIKE

Novartis Manufacturing GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ÖSTERRIKE

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenien

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**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen 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.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

För indikationerna non-Hodgkins lymfom (NHL) och kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

Alla läkare som förväntas förskriva Rixathon för NHL/KLL måste förse med följande information för att minska risken för felaktig administreringsväg:

- Produktinformation
- Patientkort för hälso- och sjukvårdspersonal som beskriver den korrekta användningen av Rixathon

Patientkortet för hälso- och sjukvårdspersonal som beskriver den korrekta användningen av Rixathon innehåller följande nyckelelement:

- Råd att Rixathon endast bör ges intravenöst och rekommendation om hur man säkerställer denna administreringsväg

För icke-onkologiska indikationer:

Alla läkare som förväntas förskriva Rixathon för icke-onkologiska indikationer måste förse med följande:

- Produktinformation
- Utbildningsbroschyr för hälso- och sjukvårdspersonal
- Utbildningsbroschyr för patienter

Ett patientkort medföljer i kartongen.

Utbildningsbroschyren för hälso- och sjukvårdspersonal om Rixathon för icke-onkologiska indikationer innehåller 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 Rixathon, kontrollera patienter med avseende på infektioner, immunosuppression, tidigare/nuvarande medicinering som påverkar immunsystemet, nyligen genomgången eller planerad vaccination och tidigare genomgången infusionsrelaterad reaktion.
- Behovet av att övervaka patienter med avseende på infektioner, särskilt PML, under och efter behandling med Rixathon.
- 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.

Utbildningsbroschyren för patienter om Rixathon innehåller 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 Rixathon innehåller 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.

Utbildningsbroschyerna för hälso- och sjukvårdspersonal och utbildningsbroschyren för patienter ska godkännas av den nationella myndigheten innan distribution. Eftersom patientkortet är en del av produktinformationen i den yttre förpackningen kommer innehållet att godkännas centralt för alla EU/EES-språk utan behov av ytterligare godkännande av nationella myndigheter.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rixathon 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Rituximabum (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. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
100 mg/10 ml

2 injektionsflaskor med 10 ml
3 injektionsflaskor med 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

EXP

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)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1185/001
EU/1/17/1185/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

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 SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETTER INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rixathon 100 mg sterilt koncentrat
Rituximabum (rituximab)
För intravenös användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGDUTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rixathon 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Rituximabum (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. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
500 mg/50 ml

1 injektionsflaska med 50 ml
2 injektionsflaskor med 50 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

EXP

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)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1185/003
EU/1/17/1185/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

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 SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETTER INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rixathon 500 mg sterilt koncentrat
Rituximabum (rituximab)
För intravenös användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGDUTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 mg/50 ml

6. ÖVRIGT

PATIENTKORTSTEXT FÖR ICKE ONKOLOGISKA INDIKATIONER

Patientkort för Rixathon 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 Rixathon
- 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 Rixathon.

Ha alltid med dig detta kort fram till 2 år efter din sista dos med Rixathon. Biverkningar kan uppstå flera månader efter din behandling.

När ska jag inte behandlas med Rixathon?

Du ska inte behandlas med Rixathon 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

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 Rixathon.

Vad mer bör jag veta?

I sällsynta fall kan Rixathon 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 Rixathon.

Var kan jag hitta mer information?

Se Rixathons bipacksedel för ytterligare information.

Datum för behandling med Rixathon 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.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rixathon 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rixathon 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Rituximabum (rituximab)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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 Rixathon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Rixathon
3. Hur Rixathon ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rixathon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rixathon är och vad det används för

Vad Rixathon är

Rixathon 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 Rixathon används för

Rixathon kan användas för behandling av flera olika sjukdomar hos vuxna. Din läkare kan förskriva Rixathon 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. Rixathon kan ges ensamt eller tillsammans med kemoterapi.

Hos patienter där behandlingen fungerar kan Rixathon 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. Rixathon i kombination med cytostatika förstör dessa celler som gradvis försvinner från kroppen genom biologiska processer.

c) **Reumatoid artrit**

Rixathon används för behandling av ledgångsreumatism (reumatoid artrit). Reumatoid artrit är en sjukdom i lederna och B-lymfocyterna ger några av symtomen du har. Rixathon 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. Rixathon tas vanligen tillsammans med ett annat läkemedel som heter metotrexat.

Rixathon bromsar skadeverknningen i dina leder orsakade av reumatoid artrit och ökar dina möjligheter att utföra dina dagliga sysslor.

Rixathon 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**

Rixathon används i kombination med kortikosteroider för behandling av 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.

e) **Pemfigus vulgaris**

Rixathon används för behandling av patienter med måttlig till svår pemfigus vulgaris. Pemfigus vulgaris är en autoimmun sjukdom som orsakar smärtsamma blåsor på huden, i munnen, näsan, halsen och könsorganen.

2. **Vad du behöver veta innan du får Rixathon**

Ta inte Rixathon 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, mikroskopisk polyangit eller pemfigus vulgaris.

Ta inte Rixathon 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 Rixathon.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Rixathon 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 Rixathon. Din läkare kan behöva övervaka dig extra noga under behandlingen med Rixathon.

Om du har reumatoid artrit, granulomatos med polyangit, mikroskopisk polyangit eller pemfigus vulgaris 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 Rixathon hjälper till att bekämpa infektioner och du ska vänta tills infektionen gått över innan du får Rixathon. 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 Rixathon eller under månaderna efter att du fått Rixathon. Din läkare kommer att kontrollera om du behöver några vaccinationer innan du får Rixathon.

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 **Rixathon**.

Andra läkemedel och Rixathon

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 Rixathon kan påverka hur andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan även påverka hur Rixathon 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 Rixathon. Detta beror på att vissa patienter får ett blodtrycksfall när de får Rixathon.
- om du någonsin har tagit läkemedel som påverkar ditt immunsystem – såsom kemoterapi eller immunosupprimerande 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 Rixathon.

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 Rixathon kan passera moderkakan och påverka ditt barn.

Om du kan bli gravid måste du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Rixathon och under 12 månader efter den sista behandlingen med Rixathon. Du ska inte amma då du behandlas med Rixathon. Du ska inte heller amma under 12 månader efter din sista behandling med Rixathon. Detta beror på att Rixathon kan passera över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Rituximab kan orsaka yrsel och kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du känner dig yr ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Rixathon innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (52,6 mg) natrium per 10 ml injektionsflaska. Detta läkemedel innehåller 11,5 mmol (263,2 mg) natrium per 50 ml injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Rixathon ges

Hur det ges

Rixathon 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 Rixathon som dropp (intravenös infusion).

Läkemedel som ges före varje administrering av Rixathon

Innan du får Rixathon, 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 Rixathon*
Rixathon kommer att ges till dig en gång per vecka under sammanlagt 4 veckor. Upprepade behandlingar med Rixathon är möjliga.
- *Om du behandlas med Rixathon i kombination med kemoterapi*
Rixathon 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 Rixathon 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 Rixathon i kombination med cytostatika, kommer du få Rixathon-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 Rixathon-infusionen. Din läkare kommer avgöra om du bör få någon ytterligare stödjande behandling.

c) Om du behandlas för reumatoid artrit

Varje behandlingsomgång består av två separata infusioner som ges med 2 veckors mellanrum. Upprepade behandlingar med Rixathon är möjliga. Beroende på tecken och symtom på din sjukdom kommer din läkare att bestämma när du ska få mer Rixathon. Detta kan dröja flera månader.

d) Om du behandlas för granulomatos med polyangit eller mikroskopisk polyangit

Behandling med Rixathon består av fyra separata infusioner som ges med en veckas mellanrum. Kortikosteroider kommer vanligtvis att ges som injektion innan Rixathon-behandlingen. Kortikosteroider givet via munnen kan påbörjas när som helst av din läkare för att behandla ditt tillstånd.

Om du svarar väl på behandlingen kan du få Rixathon som underhållsbehandling. Den kommer att ges som 2 separata infusioner med 2 veckors mellanrum, följt av 1 infusion var 6:e månad i minst 2 år. Din läkare kan besluta att behandla dig längre med Rixathon (upp till 5 år) beroende på hur du svarar på läkemedlet.

e) Om du behandlas för pemfigus vulgaris

Varje behandlingsomgång består av två separata infusioner som ges med 2 veckors mellanrum. Om du svarar väl på behandlingen, kan du få Rixathon som underhållsbehandling. Den kommer att ges ett år efter samt 18 månader efter den första behandlingen och sedan var sjätte månad efter behov, eller så kan din läkare ändra detta beroende på hur du svarar på behandlingen.

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 eller inom de första 24 timmarna efter infusionen kan du få feber, frossa och skakningar. Mindre ofta kan vissa patienter känna smärta vid infusionsstället, få blåsor, klåda, illamående, trötthet,

huvudvärk, andningssvårigheter, förhöjt blodtryck, väsande andning, ont i halsen, 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 Rixathon 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 Rixathon.

Ofta är det förkylningar, men det har funnits fall med lunginflammation eller urinvägsinfektion. Dessa listas under ”Andra biverkningar”.

Om du behandlas för reumatoid artrit, granulomatos med polyangit, mikroskopisk polyangit eller pemfigus vulgaris, 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 känselömmelser 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 viktminskning
- 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):

- 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, 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 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 känsselförnimmelser, 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 rituximab-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 rituximab 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
- feber

- nästäppa eller rinnande näsa
- 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

d) Om du behandlas för pemfigus vulgaris

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- allergiska reaktioner som mest sannolikt inträffar under en infusion, men kan inträffa upp till 24 timmar efter infusion
- långvarig depression
- håravfall

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- infektioner såsom herpesinfektioner och ögoninfektioner
- humörpåverkan såsom irritation och depression
- hudpåverkan såsom klåda, näselfeber och godartade knölar
- trötthet eller yrsel
- feber
- huvudvärk
- magsmärta
- muskelsmärta
- hjärtat slår fortare än vanligt

Rixathon kan också orsaka förändringar i laboratorieanalyser som utförs av din läkare.

Om du får Rixathon 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 eventuella 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 Rixathon ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. 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 Rixathon är rituximab.
Injektionsflaskan med 10 ml innehåller 100 mg rituximab (10 mg/ml).
Injektionsflaskan med 50 ml innehåller 500 mg rituximab (10 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rixathon är en klar färglös till svagt gulaktig lösning och finns som koncentrat till infusionsvätska, lösning.

10 ml injektionsflaska – Förpackningar med 2 eller 3 injektionsflaskor.

50 ml injektionsflaska – Förpackningar med 1 eller 2 injektionsflaskor

Innehavare av godkännande för försäljning

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Tillverkare

Sandoz GmbH Schaftenu
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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.