

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxience 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Ruxience 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ruxience 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hver ml indeholder 10 mg rituximab.
Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg rituximab.

Ruxience 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hver ml indeholder 10 mg rituximab.
Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg rituximab.

Rituximab er et gensplejset chimerisk muse/humant monoklonalt antistof der repræsenterer et glycosyleret immunglobulin med humane IgG1 konstante regioner og murine light-chain og heavy-chain variable regionssekvenser. Antistoffet fremstilles ved mammalian (kinesisk hamster ovarie) celleduspensionskultur og renses ved affinitetskromatografi og ionbytning, inklusive specifik viral inaktivering og rensningsprocedurer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Klar til let opaliserende, farveløs til lysebrunlig-gul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ruxience er indiceret hos voksne til følgende indikationer:

Non-Hodgkin-lymfom (NHL)

Ruxience er indiceret til behandling af tidligere ubehandlede voksne patienter med stadium III-IV follikulært lymfom i kombination med kemoterapi.

Ruxience vedligeholdelsesbehandling er indiceret til behandling af follikulært lymfom hos voksne patienter, der responderer på induktionsbehandling.

Ruxience monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med grad III-IV follikulært lymfom, som er resistente overfor kemoterapi eller som er i deres andet eller efterfølgende relaps efter kemoterapi.

Ruxience er, i kombination med CHOP-kemoterapi (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon), indiceret til behandling af voksne patienter med CD20 positivt, diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom.

Ruxience er, i kombination med kemoterapi, indiceret til behandling af pædiatriske patienter (fra ≥ 6 måneder til < 18 år) med tidligere ubehandlet CD20 positivt diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) i fremskredent sygdomsstadie, Burkitt lymfom (BL)/Burkitt leukæmi (akut leukæmi i modne B-celler) (B-ALL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Ruxience er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL. Der er kun begrænsede effekt- og sikkerhedsdata tilgængelige for patienter, som tidligere er behandlet med monoklonale antistoffer inklusive rituximab, og for patienter, som er refraktære over for tidligere behandling med rituximab og kemoterapi.

Se pkt. 5.1 for yderligere information.

Reumatoid artrit

Ruxience er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive en eller flere behandlinger med tumor-nekrose-faktor (TNF)-hæmmere.

Det er vist, at Ruxience i kombination med methotrexat reducerer hastigheden af ledskaideprogression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedrer fysisk funktionsevne.

Granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis

Ruxience er i kombination med glukokortikoider indiceret til behandling af voksne patienter med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (Wegeners) (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA).

Ruxience er, i kombination med glukokortikoider, indiceret til induktion af remission hos pædiatriske patienter (i alderen ≥ 2 til < 18 år) med svær, aktiv GPA (Wegeners) og MPA.

Pemfigus vulgaris

Ruxience er indiceret til behandling af patienter med moderat til svær pemfigus vulgaris (PV).

4.2 Dosering og administration

Ruxience skal anvendes under tæt supervision af erfarent sundhedspersonale i omgivelser, hvor komplet genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt (se pkt. 4.4).

Præmedicinering og profylaktiske lægemidler

Der bør altid gives præmedicin bestående af et anti-pyretisk lægemiddel samt et antihistamin, f.eks. paracetamol og diphenhydramin, inden hver administration af Ruxience.

Hos voksne patienter med non-Hodgkin-lymfom og CLL bør det overvejes at give præmedicinering med glukokortikoider, hvis Ruxience ikke gives i kombination med et kemoterapiregime, som indeholder glukokortikoid.

Hos pædiatriske patienter med non-Hodgkin-lymfom bør der gives præmedicinering med paracetamol og H1 antihistamin (= diphenhydramin eller tilsvarende) 30 til 60 minutter inden infusionen af Ruxience startes. Desuden skal prednison gives som angivet i tabel 1.

For at nedsætte risikoen for tumorlyse syndrom hos CLL-patienter, anbefales det at give profylakse med tilstrækkelig hydrering og administration af urikosurika 48 timer før behandlingens start. For CLL-patienter, hvis lymfocytal er $> 25 \times 10^9/l$, anbefales det at administrere 100 mg prednison/prednisolon intravenøst kort før infusionen med Ruxience for at reducere hastigheden og sværhedsgraden af akutte infusionsreaktioner og/eller cytokinfrigivelsessyndrom.

Hos patienter med reumatoid artrit, GPA eller MPA eller pemphigus vulgaris i sygdomsremission eller pemphigus vulgaris bør præmedicinering i form af 100 mg intravenøs methylprednisolon være afsluttet 30 minutter før hver Ruxience-infusionen for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner.

Hos voksne patienter med GPA eller MPA anbefales det at give methylprednisolon intravenøst i 1 til 3 dage i en dosis på 1.000 mg pr. dag inden den første Ruxience-infusion (sidste dosis methylprednisolon kan gives samme dag som første Ruxience-infusion). Dette bør efterfølges af prednison oralt, 1 mg/kg/dag (dog højst 80 mg/dag og nedtitreret så hurtigt som muligt afhængigt af det kliniske behov) under og efter den 4 ugers induktionsbehandling med Ruxience.

Profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) anbefales til voksne patienter med GPA/MPA eller PV under og efter behandling med Ruxience i det omfang, det er relevant i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter med GPA eller MPA skal methylprednisolon gives intravenøst som tre daglige doser på 30 mg/kg/dag (ikke over 1 g/dag), til behandling af alvorlige vaskulitis symptomer, før behandling med den første dosis af Ruxience intravenøs infusion. Op til 3 yderligere daglige doser på 30 mg/kg intravenøs methylprednisolon kan gives inden den første Ruxiencea infusion.

Efter afslutning af intravenøs methylprednisolonadministration bør patienter gives oral prednison 1 mg/kg/dag (ikke over 60 mg/dag) og nedtrappes så hurtigt som muligt alt efter klinisk behov (se pkt. 5.1).

Pneumocystis jirovecii pneumoni (PJP) profylakse anbefales til pædiatriske patienter med GPA eller MPA under og efter Ruxience behandling.

Dosering

Det er vigtigt at kontrollere lægemidlets etiket for at sikre, at den formulering, der gives til patienten, er korrekt i henhold til ordinationen.

Non-Hodgkin-lymfom

Follikulær non-Hodgkin-lymfom

Kombinationsbehandling

Den anbefalede dosis af Ruxience i kombination med kemoterapi til induktionsbehandling hos tidligere ubehandlede patienter eller patienter med recidiveret/refraktært follikulært lymfom er 375 mg/m² legemsoverfladeareal pr. behandlingsserie i op til 8 serier.

Ruxience bør gives på dag 1 i hver kemoterapiserie, efter intravenøs indgift af glukokortikoidkomponenten, hvis det anvendes.

Vedligeholdelsesbehandling

- Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Den anbefalede dosis af Ruxience til vedligeholdelsesbehandling hos tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom, som har responderet på induktionsbehandling, er 375 mg/m² legemsoverfladeareal én gang hver 2. måned (startende 2 måneder efter den sidste dosis i induktionsbehandlingen) indtil sygdomsprogression eller i maksimalt 2 år (12 infusioner i alt).

- Recidiveret/refraktært follikulært lymfom

Den anbefalede dosis af Ruxience til vedligeholdelsesbehandling hos patienter med recidiveret/refraktært follikulært lymfom, som har responderet på induktionsbehandling, er 375 mg/m² legemsoverfladeareal én gang hver 3. måned (startende 3 måneder efter den sidste dosis i induktionsbehandlingen) indtil sygdomsprogression eller i maksimalt 2 år (8 infusioner i alt).

Monoterapi

- Recidiveret/refraktært follikulært lymfom

Den anbefalede dosis af Ruxience monoterapi til induktionsbehandling hos voksne patienter med grad III-IV follikulært lymfom, som er resistente over for behandling med kemoterapi eller som er i deres anden eller efterfølgende recidiv efter kemoterapi, er 375 mg/m² legemsoverfladeareal, givet som intravenøs infusion én gang ugentligt i 4 uger.

Ved genbehandling med Ruxience som monoterapi hos patienter, der har responderet på tidligere behandling med rituximab som monoterapi for recidiverende/refraktært follikulært lymfom, er den anbefalede dosis: 375 mg/m² legemsoverfladeareal indgivet som en intravenøs infusion én gang om ugen i fire uger (se pkt. 5.1).

Diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom hos voksne

Ruxience bør anvendes i kombination med CHOP kemoterapi. Den anbefalede dosis er 375 mg/m² legemsoverflade, administreret på dag 1 i hver kemoterapiserie i 8 serier efter intravenøs infusion af glukokortikoid-komponenten i CHOP. Sikkerhed og effekt af rituximab er ikke påvist i kombination med andre kemoterapiregimer til behandling af diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom.

Dosisjusteringer under behandlingen

Der er ingen anbefalinger vedrørende dosisreduktion af Ruxience. Når Ruxience gives i kombination med kemoterapi, bør standard dosisreduktioner for de kemoterapeutiske lægemidler anvendes.

Kronisk lymfatisk leukæmi

Den anbefalede dosis af Ruxience i kombination med kemoterapi til tidligere ubehandlede patienter og til relaps/refraktære patienter er 375 mg/m² legemsoverflade, som gives på dag 0 af første behandlingsserie, efterfulgt af 500 mg/m² legemsoverflade på dag 1 af hver af de følgende serier, i alt 6 serier. Kemoterapien skal gives efter infusionen med Ruxience.

Reumatoid artrit

Patienter, som behandles med Ruxience, skal have udleveret patientkortet ved hver infusion.

En behandlingsserie med Ruxience består af to intravenøse infusioner af 1.000 mg. Den anbefalede dosis af Ruxience er 1.000 mg ved intravenøs infusion efterfulgt af endnu en 1.000 mg intravenøs infusion to uger senere.

Behovet for flere behandlingsserier skal evalueres 24 uger efter den foregående behandlingsserie. Genbehandling bør gives på dette tidspunkt, hvis residual sygdomsaktivitet vedbliver, ellers bør genbehandling udsættes, til sygdomsaktivitet vender tilbage.

Tilgængelige data indikerer, at klinisk respons almindeligvis opnås inden for 16-24 uger af den initiale behandlingsserie. Fortsat behandling bør revurderes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på en terapeutisk fordel inden for denne periode.

Granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA)

Patienter behandlet med Ruxience skal have udleveret patientkortet ved hver infusion.

Induktion af remission hos voksne

Den anbefalede dosis af Ruxience til induktion af remission hos voksne patienter med GPA og MPA er 375 mg/m² legemsoverfladeareal, administreret som intravenøs infusion, én gang ugentligt i 4 uger (4 infusioner i alt).

Vedligeholdelsesbehandling hos voksne

Efter induktion af remission med Ruxience skal vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med GPA og MPA initieres tidligst 16 uger efter sidste Ruxience-infusion.

Efter induktion af remission med andre immunsuppressiva til standardbehandling skal Ruxience-vedligeholdelsesbehandling initieres i løbet af en 4 ugers periode efter opnåelse af sygdomsremission.

Ruxience skal administreres som to 500 mg intravenøse infusioner, med to ugers mellemrum, efterfulgt af en 500 mg intravenøs infusion hver 6. måned. Patienter skal gives Ruxience i mindst 24 måneder efter opnåelse af remission (fravær af kliniske symptomer). For patienter, som kan have højere risiko for recidiv, bør lægen overveje en længerevarende vedligeholdelsesbehandling med Ruxience, i op til 5 år.

Pemfigus vulgaris

Patienter behandlet med Ruxience skal have udleveret patientkortet ved hver infusion.

Den anbefalede dosis af Ruxience til behandling af PV er 1.000 mg administreret som en intravenøs infusion efterfulgt af endnu en 1.000 mg intravenøs infusion 2 uger senere i kombination med nedtitrerende glukokortikoider.

Vedligeholdelsesbehandling

En vedligeholdelsesinfusion på 500 mg intravenøst skal administreres ved måned 12 og 18, og derefter hver 6. måned efter behov, baseret på den kliniske vurdering.

Behandling af recidiv

I tilfælde af recidiv kan patienter gives 1.000 mg intravenøst. Lægen skal også overveje at genoptage eller øge dosis af patientens glukokortikoid-behandling baseret på den kliniske vurdering.

Efterfølgende infusioner skal ikke administreres senere end 16 uger efter den tidligere infusion.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Non-Hodgkin-lymfom

Ved behandling af pædiatriske patienter fra ≥ 6 måneder til < 18 år med tidligere ubehandlet CD20 positivt DLBCL/BL/B-ALL/BLL i fremskredent sygdomsstadie, skal Ruxience gives i kombination med systemisk malignt B-celle lymfom (LMB) kemoterapi (se tabel 1 og 2). Den anbefalede dosis af Ruxience er 375 mg/m² legemsoverfladeareal administreret som intravenøs infusion. Dosisjustering for Ruxience er ikke nødvendig udover for legemsoverfladeareal.

Rituximabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter fra ≥ 6 måneder til < 18 år er ikke klarlagt for andre indikationer end tidligere ubehandlet CD20 positivt DLBCL/BL/B-ALL/BLL i fremskredent sygdomsstadie. Kun begrænsede data er tilgængelig for patienter under 3 år. Se pkt. 5.1 for yderligere information.

Ruxience må ikke bruges til pædiatriske patienter med CD20 positivt diffust storcellet B-celle lymfom fra fødslen og op til < 6 måneder (se pkt. 5.1).

Tabel 1 Dosering og administration af Ruxience hos pædiatriske patienter med non-Hodgkin-lymfom

Serie	Behandlingsdag	Administrationsdetaljer
Præfase (COP)	Ruxience gives ikke	-
Induktionsbehandling 1 (COPDAM1)	Dag -2 (svarende til dag 6 af præfasen) 1. Ruxience-infusion	I løbet af den 1. induktionsbehandling gives prednison som en del af kemoterapien og administreres før Ruxience.
	Dag 1 2. Ruxience-infusion	Ruxience gives 48 timer efter den 1. infusion af Ruxience.
Induktionsbehandling 2 (COPDAM2)	Dag -2 3. Ruxience-infusion	I 2. induktionsbehandling gives prednison ikke sammen med Ruxience-administrationen.
	Dag 1 4. Ruxience-infusion	Ruxience gives 48 timer efter 3. infusion af Ruxience.
Konsolideringsbehandling 1 (CYM/CYVE)	Dag 1 5. Ruxience-infusion	Prednison gives ikke sammen med Ruxience-administrationen.
Konsolideringsbehandling 2 (CYM/CYVE)	Dag 1 6. Ruxience-infusion	Prednison gives ikke sammen med Ruxience-administrationen.
Vedligeholdelsesbehandling 1 (M1)	Dag 25 til 28 af konsolideringsbehandling 2 (CYVE) Ruxience gives ikke	Starter når det perifere celletal er normaliseret efter konsolideringsbehandling 2 (CYVE) til ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l og antal blodplader > 100 x 10 ⁹ /l
Vedligeholdelsesbehandling 2 (M2)	Dag 28 af vedligeholdelsesbehandling 1 (M1) Ruxience gives ikke	-

ANC = Absolut neutrofilantal; COP = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; COPDAM = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Doxorubicin, Methotrexat; CYM = CYtarabin (Aracytin, Ara-C), Methotrexat; CYVE = CYtarabin (Aracytin, Ara-C), VEposid (VP16)

Tabel 2 Behandlingsplan for pædiatriske patienter med non-Hodgkin-lymfom: Samtidig kemoterapi med Ruxience

Behandlingsplan	Patientens sygdomsstadie	Administrationsdetaljer
Gruppe B	Stadie III med højt LDH niveau (> N x 2), Stadie IV CNS negativ	Præfasen efterfølges af 4 behandlinger: 2 induktionsbehandlinger (COPADM) med HDMTX 3 g/m ² og 2 konsolideringsbehandlinger (CYM)
Gruppe C	Gruppe C1: B-ALL CNS negativ, stadie IV & B-ALL CNS positiv og CSF negativ	Præfasen efterfølges af 6 behandlinger: 2 induktionsbehandlinger (COPADM) med HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolideringsbehandlinger (CYVE) og 2 vedligeholdelsesbehandlinger (M1 og M2)
	Gruppe C3: B-ALL CSF positiv, stadie IV CSF positiv	
På hinanden følgende behandlinger skal gives så snart blodbilledet viser regenerering, og patientens tilstand tillader det, bortset fra vedligeholdelsesbehandlingen, som gives med 28-dages intervaller		
BAL = Burkitt leukæmi (akut leukæmi i modne B-celler); CSF = Cerebrospinalvæske; CNS = Centralnervesystem; HDMTX = Høj-dosis Methotrexat; LDH = Lactatdehydrogenase		

Granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA)

Induktion af remission

Den anbefalede dosis af Ruxience til induktion af remission hos pædiatriske patienter med svær, aktiv GPA eller MPA er 375 mg/m² legemsoverfladeareal administreret som intravenøs infusion én gang ugentligt i fire uger.

Rituximabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter (≥ 2 til < 18 år) er ikke klarlagt for andre indikationer end svær, aktiv GPA eller MPA.

Ruxience bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 2 år med svær, aktiv GPA eller MPA, da der er risiko for utilstrækkelig immunrespons overfor børnevaccinationer mod almindelige vaccineforebyggelige børnesygdomme (f.eks. mæslinger, fåresyge, rubella og poliomyelitis) (se pkt. 5.1).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (alder > 65 år).

Administration

Den tilberedte Ruxience-opløsning skal gives som en intravenøs infusion gennem en separat anlagt intravenøs adgang. Den færdige infusionsopløsning må ikke administreres som hurtig intravenøs injektion eller bolus.

Patienter skal nøje monitoreres for cytokinfrigivelsessyndrom (se pkt. 4.4). Hos patienter, som udvikler tegn på alvorlige reaktioner, især alvorlig dyspnø, bronkospasme eller hypoxi, skal infusionen straks afbrydes. Patienter med non-Hodgkin-lymfom skal derefter undersøges for tegn på tumorlysesyndrom, inklusive relevante laboratorieundersøgelser. Patienterne bør ligeledes undersøges for lungeinfiltration med røntgen af thorax. For alle patienter gælder, at infusionen ikke bør startes igen, før alle symptomer er forsvundet, og laboratorieværdier og røntgenfund er normaliserede. På dette tidspunkt kan infusionen genoptages, dog ikke med mere end halvdelen af den tidligere infusionshastighed. Hvis de samme alvorlige bivirkninger forekommer igen, bør man i hvert enkelt tilfælde alvorligt overveje at tage beslutning om at stoppe behandlingen.

Lette til moderate infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8) responderer sædvanligvis på en reduktion af infusionshastigheden. Ved bedring af symptomerne kan infusionshastigheden øges.

Første infusion

Den anbefalede initale infusionshastighed er 50 mg/time. Efter de første 30 minutter kan den øges med 50 mg/time hvert 30. minut til højst 400 mg/time.

Efterfølgende infusioner

Alle indikationer

Efterfølgende Ruxience-doser kan infunderes med 100 mg/time initialt og øges med 100 mg/time hvert 30. minut til højst 400 mg/time.

Pædiatriske patienter – non-Hodgkin-lymfom

Første infusion

Den anbefalede initiale infusionshastighed er 0,5 mg/kg/time (højst 50 mg/time). Hastigheden kan øges med 0,5 mg/kg/time hvert 30. minut til højst 400 mg/time, hvis der ikke forekommer hypersensitivitets- eller infusionsrelaterede reaktioner.

Efterfølgende infusioner

Efterfølgende Ruxience-doser kan infunderes med en initial infusionshastighed på 1 mg/kg/time (højst 50 mg/time). Hastigheden kan øges med 1 mg/kg/time hvert 30. minut til højst 400 mg/time.

Kun reumatoid artrit

Alternativ efterfølgende hurtigere infusionshastighed

Hvis patienten ikke har oplevet en alvorlig infusionsrelateret reaktion ved den første eller efterfølgende infusioner af en Ruxience-dosis på 1.000 mg administreret ud fra den oprindelige infusionstid, kan den anden eller efterfølgende infusioner administreres som en hurtigere infusion ved at bruge den samme koncentration som ved tidligere infusioner (4 mg/ml i 250 ml). Begynd med en hastighed på 250 mg/time i de første 30 minutter og derefter 600 mg/time i de næste 90 minutter. Hvis denne hurtigere infusion tolereres, kan denne infusionstid anvendes ved administration af efterfølgende infusioner.

Den hurtigere infusion bør ikke administreres til patienter, der har en klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom, inklusive arytmier, eller tidligere har oplevet alvorlige infusionsreaktioner ved en hvilken som helst tidligere biologisk behandling eller ved rituximab.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer for anvendelse til non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi

Overfølsomhed over for det aktive stof, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Svært immunkompromitterede patienter

Kontraindikationer for anvendelse til reumatoid artrit, granulomatose med polyangiitis, mikroskopisk polyangiitis og pemfigus vulgaris

Overfølsomhed over for det aktive stof, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Svært immunkompromitterede patienter

Alvorlig hjerteinsufficiens (*New York Heart Association* klasse IV) eller alvorlig, ukontrolleret hjertesygdom (se pkt. 4.4 angående andre hjertesygdomme).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Alle patienter behandlet med Ruxience for reumatoid artrit, GPA, MPA eller PV skal have udleveret patientkortet ved hver infusion. Patientkortet indeholder vigtige oplysninger om sikkerhed for patienterne angående potentiel øget risiko for infektioner, herunder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Meget sjældne tilfælde af PML med dødeligt udfald er blevet rapporteret efter anvendelse af rituximab. Patienterne skal undersøges med regelmæssige intervaller for nye eller forværring af eksisterende neurologiske symptomer eller tegn, der kunne tyde på PML. Hvis der er mistanke om PML, skal behandling seponeres, indtil PML-diagnosen er udelukket. Lægen bør undersøge patienten for at fastslå, om symptomerne tyder på en neurologisk dysfunktion, og hvis det er tilfældet, om symptomerne tyder på PML. Henvisning til en neurolog skal overvejes, hvis det er klinisk relevant.

Såfremt der er tvivl, bør yderligere undersøgelser overvejes, såsom MRI-scanning, helst med kontrast, cerebrospinalvæske-test (CSF-test) for JC-viral DNA og gentagne neurologiske vurderinger.

Lægen bør især være opmærksom på symptomer, som tyder på PML, og som patienten måske ikke selv er opmærksom på (f.eks. kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer). Patienten bør også rådes til at informere deres pårørende eller plejepersonale om behandlingen, idet de måske opdager symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Hvis en patient udvikler PML, skal behandlingen med Ruxience seponeres permanent.

Efter rekonstituering af immunsystemet hos immunkomprimerede patienter med PML er der set stabilisering eller forbedret tilstand. Det er uvist, om tidlig erkendelse af PML og seponering af rituximab-behandlingen kan føre til lignende stabilisering eller forbedret tilstand.

Non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi

Infusionsrelaterede reaktioner

Rituximab er forbundet med infusionsrelaterede reaktioner, der kan være relateret til frigivelse af cytokiner og/eller andre kemiske mediatorer. Cytokinfrigivelsessyndrom kan klinisk være umuligt at skelne fra akutte overfølsomhedsreaktioner.

Det sæt af reaktioner, der omfatter cytokinfrigivelsessyndrom, tumorlysesyndrom samt anafylaktiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner beskrives nedenfor.

Der er efter markedsføring rapporteret svære infusionsrelaterede reaktioner med dødeligt udfald ved brug af rituximab i intravenøs formulering, med indtræden inden for 30 minutter til 2 timer efter påbegyndelse af første rituximab intravenøs infusion. Reaktionerne var karakteriseret ved pulmonale hændelser og omfattede i nogle tilfælde hurtig tumorlyse og tegn på tumorlysesyndrom foruden feber, kulderystelser, rigor, hypotension, urticaria, angioødem og andre symptomer (se pkt. 4.8).

Alvorligt cytokinfrigivelsessyndrom er karakteriseret ved alvorlig dyspnø ofte sammen med bronkospasme og hypoxi, foruden feber, kulderystelser, rigor, urticaria og angioødem. Dette syndrom kan ligne kliniske fund på tumorlyse syndrom som hyperuricæmi, hyperkaliæmi, hypocalcæmi, hyperphosphatæmi, akut nyresvigt, forhøjet laktatdehydrogenase (LD) og kan medføre akut respirationssvigt og død. Det akutte respirationssvigt kan ledsages af f.eks. interstitiel lungeinfiltration eller lungeødem som kan ses på røntgen af thorax. Syndromet viser sig ofte indenfor en eller to timer efter starten på den første infusion. Patienter med tidligere lungesvigt eller patienter med pulmonal tumor infiltration kan have større risiko for ikke at tåle behandlingen og bør behandles med ekstra forsigtighed. Patienter som udvikler svært cytokinfrigivelsessyndrom bør have deres infusion afbrudt omgående (se pkt. 4.2) og modtage kraftig symptomatisk behandling. Da en initial forbedring kan følges af forværring, bør disse patienter monitoreres tæt indtil tumorlysesyndrom og lungeinfiltration er forsvundet eller udelukket. Yderligere behandling af patienter efter fuldstændig ophør af kliniske fund og symptomer har sjældent resulteret i gentagelse af alvorligt cytokinfrigivelsessyndrom.

Patienter med stor tumorbyrde eller med et højt antal ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulerende maligne celler, som f.eks. patienter med CLL, som kan have øget risiko for især svært cytokinfrigivelsessyndrom, bør behandles med yderste forsigtighed. Disse patienter bør overvåges meget tæt under hele første infusion. Det bør overvejes at give disse patienter første infusion med nedsat infusionshastighed eller at fordele dosis over to dage i første serie og hver af de efterfølgende serier, hvis lymfocytallet stadig er $> 25 \times 10^9/l$.

Infusionsrelaterede bivirkninger af enhver art er set hos 77 % af patienterne behandlet med rituximab (herunder cytokinfrigivelsessyndrom ledsaget af hypotension og bronkospasme er set hos 10 % af patienterne) (se pkt. 4.8). Disse symptomer er sædvanligvis reversible, når rituximab-infusionen afbrydes, og der administreres et antipyretikum, et antihistamin og undertiden oxygen, intravenøst saltvand eller bronchodilaterende midler og glukokortikoider om nødvendigt. Ved alvorlige reaktioner se cytokinfrigivelsessyndrom ovenfor.

Anafylaktiske og andre hypersensitivitetsreaktioner er blevet rapporteret efter intravenøs administration af proteiner til patienter. I modsætning til cytokinfrigivelsessyndromet optræder egentlige allergiske reaktioner typisk indenfor minutter efter påbegyndelse af infusionen. Lægemidler til behandling af overfølsomhedsreaktioner, såsom epinephrin (adrenalin), antihistamin og glukokortikoid bør være tilgængelige til umiddelbar anvendelse i tilfælde af en allergisk reaktion under indgift af rituximab. Kliniske fund ved anafylaksi kan ligne de kliniske fund på cytokinfrigivelsessyndrom (beskrevet ovenfor). Reaktioner tilskrevet overfølsomhedsreaktioner er rapporteret sjældnere end de, som kan tilskrives cytokinfrigørelse.

Yderligere reaktioner, som blev rapporteret i nogle tilfælde, var myokardieinfarkt, atrieflimren, lungeødem og akut reversibel trombocytopeni.

Eftersom hypotension kan forekomme under administration af rituximab, bør det overvejes at afbryde behandling med antihypertensive lægemidler 12 timer før infusion med Ruxience.

Hjertesygdomme

Angina pectoris, hjertearytmier såsom atrieflimren og atrieflagren, hjerteinsufficiens og/eller myokardieinfarkt er forekommet hos patienter behandlet med rituximab. Derfor bør patienter med hjertelidelse og/eller tidligere kardiotoxisk kemoterapi i anamnesen monitoreres nøje.

Hæmatologisk toksicitet

Selvom rituximab ikke er myelosuppressivt ved monoterapi, bør forsigtighed udvises, når det overvejes at behandle patienter med neutrofilital på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytalt på $< 75 \times 10^9/l$,

fordi de kliniske erfaringer hos denne population er begrænsede. Rituximab er blevet anvendt til 21 patienter, som havde fået foretaget autolog knoglemarvstransplantation, og til andre risikogrupper med formodet nedsat knoglemarvsfunktion uden at fremkalde myelotoksicitet.

Regelmæssige, fuldstændige blodtællinger, inklusive neutrofil- og trombocyt-tællinger, bør udføres under Ruxience-behandling.

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder dødelige, kan forekomme under behandlingen med rituximab (se pkt. 4.8). Ruxience bør ikke administreres til patienter med en aktiv alvorlig infektion (som f.eks. tuberkulose, sepsis og opportunistiske infektioner, se pkt. 4.3).

Læger bør udvise forsigtighed, når de overvejer brugen af Ruxience til patienter, der tidligere har haft recidiverende eller kroniske infektioner eller patienter med tilgrundliggende forhold, der yderligere kan prædisponere dem til alvorlig infektion (se pkt. 4.8).

Tilfælde af hepatitis B-reakivering, herunder tilfælde af fulminant hepatitis med dødelig udgang, er blevet rapporteret hos patienter, der har fået rituximab. Hovedparten af disse patienter fik også cytotoxisk kemoterapi. Begrænset information fra et studie med relaps/refraktære CLL-patienter indikerer, at rituximab-behandling også kan forværre udfaldet af primære hepatitis B-infektioner. Alle patienter bør screenes for hepatitis B-virus (HBV) før påbegyndelse af behandling med Ruxience. Som minimum bør dette inkludere status af overfladeantigen mod hepatitis B (HBsAg-status) og status af kerneantistof mod hepatitis B (HBcAb-status). Der kan suppleres med andre passende markører i henhold til lokale retningslinjer. Patienter med aktiv hepatitis B-sygdom bør ikke behandles med Ruxience. Patienter med positiv hepatitis B-serologi (enten HBsAg eller HBcAb) bør inden påbegyndelse af behandling konsultere en specialist i leversygdomme og bør overvåges og behandles i henhold til lokale kliniske standarder for at forebygge hepatitis B-reakivering.

Der er i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) efter markedsføring af rituximab hos patienter med NHL og CLL (se pkt. 4.8). Hovedparten af patienterne havde fået rituximab i kombination med kemoterapi eller som led i en hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Vaccinationer

Sikkerheden for vaccination med levende, virale vacciner efter rituximab behandling er ikke undersøgt hos NHL og CLL patienter, og vaccination med levende, virale vacciner kan ikke anbefales. Patienter, som behandles med Ruxience, kan vaccineres med ikke-levende vacciner; dog kan responsrater efter vaccination med ikke-levende vacciner være nedsat. I et ikke-randomiseret studie blev voksne patienter med relaps af low-grade NHL, som fik rituximab monoterapi, sammenlignet med raske, ubehandlede kontroller. Patienterne havde en lavere responsrate over for vaccination med tetanus recall antigen (16 % *versus* 81 %) og Keyhole Limet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4 % *versus* 76 %, når vurderet for > 2-fold stigning i antistof-titeren). Hos CLL-patienter forventes lignede resultater, når lighederne mellem sygdommene tages i betragtning, men det er ikke undersøgt i kliniske studier.

Gennemsnittet af præterapeutiske antistof-titers for et udvalg af antigener (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mæslinger, røde hunde, skoldkopper) blev bibeholdt i mindst 6 måneder efter behandling med rituximab.

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner har været rapporteret (se pkt. 4.8), såsom toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Hvis en sådan bivirkning skulle opstå med formodet relation til rituximab, skal behandlingen seponeres permanent.

Pædiatrisk population

Kun begrænsede data er tilgængelige for patienter under 3 år. Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger.

Reumatoid artrit, granulomatose med polyangiitis (GPA), mikroskopisk polyangiitis (MPA) og pemfigus vulgaris

Populationer med reumatoid artrit, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat (MTX)
Anvendelse af rituximab hos patienter, som ikke tidligere har været behandlet med MTX, anbefales ikke, da et favorabelt risk/benefit-forhold ikke er blevet fastlagt.

Infusionsrelaterede reaktioner

Rituximab er forbundet med infusionsrelaterede reaktioner, som kan være relaterede til frigivelse af cytokiner og/eller andre kemiske mediatorer.

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner med dødelig udgang er rapporteret hos patienter med reumatoid artrit efter markedsføring. De fleste infusionsrelaterede hændelser rapporteret i kliniske studier med patienter med reumatoid artrit var lette til moderate i sværhedsgrad. De mest almindelige symptomer var allergiske reaktioner, såsom hovedpine, pruritus, halsirritation, blussen, udslæt, urticaria, hypertension og pyreksi. Generelt var andelen af patienter, som fik en infusionsreaktion, uanset type, højere efter den første infusion end efter den anden infusion for alle behandlingsserier. Forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner faldt i efterfølgende behandlingsserier (se pkt. 4.8). De rapporterede reaktioner var som regel reversible efter reduktion af hastigheden eller afbrydelse af rituximab-infusionen og administration af et antipyretikum, et antihistamin og lejlighedsvis oxygen, intravenøs saltvandsopløsning eller bronkodilatorer samt glukokortikoider, hvis det var påkrævet. Patienter med præ-eksisterende hjertelidelser, og patienter, som tidligere har oplevet kardiopulmonære bivirkninger, skal overvåges nøje. Afhængig af sværhedsgraden af de infusionsrelaterede reaktioner og de nødvendige indgreb, skal Ruxience-behandlingen midlertidigt eller permanent afbrydes. I de fleste tilfælde kan infusionen genoptages med en 50 % reduktion i hastigheden (f.eks. fra 100 mg/time til 50 mg/time), når symptomerne er fuldstændigt forsvundet.

Lægemidler til behandling af hypersensitivitetsreaktioner, for eksempel epinephrin (adrenalin), antihistaminer og glukokortikoider, bør være tilgængelige til øjeblikkelig anvendelse, i tilfælde af en allergisk reaktion under administration af Ruxience.

Der er ingen data om sikkerheden af rituximab til patienter med moderat hjerteinsufficiens (NYHA klasse III) eller alvorlig, ukontrolleret hjertesygdom. Hos patienter der er blevet behandlet med rituximab, er der observeret udvikling af symptomer på tidligere eksisterende iskæmiske hjertelidelser, såsom angina pectoris, ligesom atrieflimren og flagren. Derfor bør risikoen for, at infusionen kan føre til kardiovaskulære komplikationer, overvejes før behandling med Ruxience hos patienter med kendte hjerteproblemer i anamnesen og hos patienter, som tidligere har oplevet kardiopulmonære bivirkninger. Patienten skal nøje overvåges under administration. Da hypotension kan forekomme under infusion med rituximab, bør det overvejes at seponere antihypertensiva i 12 timer før Ruxience-infusionen.

Infusionsrelaterede reaktioner hos patienter med GPA, MPA og PV var i overensstemmelse med dem, der sås i kliniske studier og efter markedsføring, hos patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8).

Hjertesygdomme

Angina pectoris, hjertearytmier såsom atrieflimren og atrieflagren, hjerteinsufficiens og/eller myokardieinfarkt er forekommet hos patienter behandlet med rituximab. Derfor bør patienter med hjertelidelse i anamnesen monitoreres nøje (se afsnittet Infusionsrelaterede reaktioner ovenfor).

Infektioner

Baseret på rituximab virkningsmekanisme og viden om, at B-celler spiller en vigtig rolle i at vedligeholde den normale immunrespons, kan patienterne have en øget risiko for at få en infektion efter behandling med rituximab (se pkt. 5.1). Alvorlige infektioner, inklusive fatale tilfælde, kan forekomme under behandlingsforløbet med rituximab (se pkt. 4.8). Ruxience bør ikke administreres til patienter med en aktiv, alvorlig infektion (for eksempel tuberkulose, sepsis og opportunistiske infektioner, se pkt. 4.3) eller til alvorligt immunkompromitterede patienter (for eksempel hvor CD4- eller CD8-niveauerne er meget lave). Læger bør udvise forsigtighed, når

anvendelse af rituximab overvejes til patienter med recidiverende eller kroniske infektioner i anamnesen eller med underliggende sygdomme, som yderligere kan gøre patienterne disponerede for alvorlige infektioner, f.eks. hypogammaglobulinæmi (se pkt. 4.8). Det anbefales, at immunglobulinniveauer måles før initiering af Ruxience-behandling.

Patienter, der rapporterer signaler og symptomer på infektion efter behandling med Ruxience bør straks undersøges og behandles som nødvendigt. Patienter bør evalueres for enhver potentiel risiko for infektioner, før der gives efterfølgende behandling med Ruxience.

Dødelig progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er i meget sjældne tilfælde set efter behandling med rituximab for reumatoid artrit og autoimmune sygdomme, inklusive systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitis.

Hepatitis B-infektioner

Tilfælde af hepatitis B-reakivering, herunder letale tilfælde, er rapporteret hos patienter med reumatoid artrit, GPA og MPA, som fik rituximab.

Alle patienter bør screenes for HBV før påbegyndelse af Ruxience-behandling. Som minimum bør dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Der kan suppleres med andre passende markører i henhold til lokale retningslinjer. Patienter med aktiv hepatitis B-sygdom bør ikke behandles med rituximab. Patienter med positiv hepatitis B-serologi (enten HBsAg eller HBcAb) bør inden påbegyndelse af behandling konsultere en specialist i leversygdomme og bør overvåges og behandles i henhold til lokale kliniske standarder for at forebygge hepatitis B-reakivering.

Sen neutropeni

Neutrofil-tælling bør foretages inden hver Ruxience behandlingsserie og regelmæssigt op til 6 måneder efter afsluttet behandling, samt ved tegn på infektion (se pkt. 4.8).

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner har været rapporteret (se pkt. 4.8), såsom toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Hvis en sådan bivirkning skulle opstå med formodet relation til Ruxience, skal behandlingen seponeres permanent.

Vaccination

Lægen bør gennemgå patientens vaccinationsstatus og bør om muligt, ajourføre alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende vaccinationsvejledninger inden igangsætning af Ruxience behandling. Vaccinationerne bør være gennemført senest 4 uger inden første dosis af Ruxience.

Sikkerheden ved vaccination med levende, virale vacciner efter behandling med rituximab er ikke undersøgt. Derfor kan vaccination med levende, virale vacciner ikke anbefales samtidig med Ruxience-behandling, eller mens der er perifer B-celle deplektion.

Patienter, som behandles med Ruxience, kan vaccineres med ikke-levende vacciner, men responsraterne kan være nedsat. I et randomiseret studie blev patienter med reumatoid artrit behandlet med rituximab og methotrexat eller med methotrexat alene. Responsraterne var sammenlignelige ved vaccination med tetanus recall antigen (39 % *versus* 42 %), der var reduceret respons over for pneumokok polysaccharid vaccine (43 % *versus* 82 % over for mindst to pneumokokantistof serotyper) og over for KLH neoantigen (47 % *versus* 93 %), når vaccinationen blev givet 6 måneder efter rituximab-behandling. Hvis vaccination med ikke levende vacciner er nødvendig samtidig med behandling med rituximab, bør vaccinationerne være gennemført mindst 4 uger inden næste behandling med rituximab.

Ved gentagen behandling af patienter med reumatoid artrit med rituximab gennem et år er den samlede erfaring, at andelen af patienter med positive antistofniveauer over for *S. pneumoniae*, influenza, mæslinger, røde hunde, skoldkopper og tetanustoksoid generelt var sammenlignelige til andelen ved *baseline*.

Samtidig/fortløbende anvendelse af andre DMARDs hos patienter med reumatoid artrit

Samtidig anvendelse af Ruxience og andre antireumatiske behandlinger, end dem der er specificeret under reumatoid artrit-indikation og dosering, anbefales ikke.

Sikkerheden af sekventiel brug af andre DMARDs (inklusive TNF-inhibitorer og andre biologiske lægemidler) efter behandling med rituximab er kun undersøgt i begrænset omfang i kliniske studier og kan ikke vurderes fuldstændigt (se pkt. 4.5). Tilgængelige data indikerer, at hyppigheden af kliniske relevante infektioner er uændret, når disse terapier anvendes hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med rituximab. Sådanne patienter skal imidlertid observeres tæt for tegn på infektion, hvis biologiske lægemidler og/eller DMARDs anvendes efter rituximab-behandling.

Maligne sygdomme

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for maligne sygdomme. Tilgængelige data tyder ikke på en øget risiko for malignitet for rituximab anvendt til autoimmune indikationer, udover risikoen for malignitet, der allerede udgøres af den underliggende autoimmune tilstand.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige 'natrium-frit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På nuværende tidspunkt er der begrænsede data om mulige lægemiddelinteraktioner med rituximab.

Hos CLL-patienter synes samtidig administration af rituximab ikke at påvirke farmakokinetikken af fludarabin eller cyclophosphamid. Desuden påvirkede fludarabin og cyclophosphamid tilsyneladende ikke farmakokinetikken af rituximab.

Samtidig administration med methotrexat påvirkede ikke farmakokinetikken af rituximab hos patienter med reumatoid artrit.

Patienter med humant anti-mus antistof (HAMA) eller anti-lægemiddel antistof (ADA) titere kan få allergiske eller overfølsomhedsreaktioner, når de behandles med andre diagnostiske eller terapeutiske monoklonale antistoffer.

Hos patienter med reumatoid artrit fik 283 patienter efterfølgende behandling med et biologisk DMARD efter rituximab. Hos disse patienter var andelen af patienter, som fik klinisk relevant infektion under rituximab-behandling, 6,01 per 100 patientår i forhold til 4,97 per 100 patientår efter behandling med det biologiske DMARD.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 12 måneder efter behandlingen med Ruxience på grund af den lange retentionstid for rituximab hos B-celle-depleterede patienter.

Graviditet

Det vides, at IgG-immunglobuliner kan passere placentabarrieren.

B-celle niveauer i spædbørn efter moderen havde været eksponeret for rituximab, er ikke undersøgt i kliniske studier. Der foreligger ingen adækvate og velkontrollerede data fra studier hos gravide kvinder, men der er dog beskrevet forbigående B-celle depletion og lymfocytopeni hos børn af mødre, som har været eksponeret for rituximab under graviditeten. Tilsvarende virkning er observeret i dyrestudier (se pkt. 5.3). Derfor bør Ruxience ikke gives til gravide kvinder, medmindre den potentielle gevinst opvejer den potentielle risiko.

Amning

Begrænsede data for ekskretion af rituximab i brystmælk, antyder meget lave koncentrationer af rituximab i mælken (relativ spædbarnsdosis mindre end 0,4 %). Få tilfælde af opfølgning på ammede spædbørn, beskriver normal vækst og udvikling i op til 2 år. Men idet disse data fortsat er begrænsede og langtidseffekten af ammede spædbørn fortsat er ukendt, er amning ikke anbefalet under behandling med rituximab og ideelt set op til 6 måneder derefter.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke afsløret, at rituximab skulle have skadelig effekt på reproduktionsorganer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af rituximabs indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner, men den farmakologiske virkning og de indtil dato rapporterede bivirkninger tyder på, at rituximab ikke, eller kun i ubetydelig grad, påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Erfaringer fra non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi hos voksne

Resumé af sikkerhedsprofilen

Rituximabs sikkerhedsprofil ved non-Hodgkin-lymfom og CLL er baseret på data fra patienter fra kliniske studier og fra post-marketing overvågning. Patienterne blev behandlet med enten rituximab-monoterapi (som induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandling efter induktionsbehandling) eller i kombination med kemoterapi.

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter, som fik rituximab var infusionsrelaterede reaktioner, som forekom hos de fleste patienter under første infusion. Incidensen af infusionsrelaterede symptomer aftager væsentligt med de følgende infusioner og er under 1 % efter 8 doser rituximab.

Der forekom infektioner (fortrinsvis bakterielle og virale) hos ca. 30-55 % af patienterne i de kliniske studier hos patienter med NHL samt hos 30-50 % af patienterne i de kliniske studier med CLL.

De hyppigst beskrevne eller observerede alvorlige bivirkninger var:

- Infusionsrelaterede reaktioner (herunder cytokinfrigivelsessyndrom, tumorlysesyndrom), se pkt. 4.4.
- Infektioner, se pkt. 4.4.
- Kardiovaskulære hændelser, se pkt. 4.4.

Andre rapporterede alvorlige bivirkninger omfatter hepatitis B-reakivering og PML (se pkt. 4.4.).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af de bivirkninger, som er rapporteret ved rituximab alene eller i kombination med kemoterapi, er sammenfattet i Tabel 3. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

De bivirkninger, som kun er set under overvågning efter markedsføring, og for hvilke, der ikke kunne beregnes en hyppighed, er anført under ”ikke kendt”.

Tabel 3 Sammenfatning af bivirkninger, som blev rapporteret i kliniske studier eller under post-marketing overvågning, hos patienter med NHL og CLL, som fik rituximab-monoterapi eller vedligeholdelsesbehandling med rituximab, eller i kombination med kemoterapi

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	bakterielle og virale infektioner +bronkitis	sepsis, +pneumoni, +febril infektion, +herpes zoster, +luftvejsinfektioner, svampeinfektioner, infektioner af ukendt ætiologi, +akut bronkitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		alvorlig virusinfektion ² pneumocystis jiroveci	progressiv multifokal leukoencefalopati	
Blod og lymfesystem	neutropeni, leukopeni, +febril neutropeni, +trombocytopeni	anæmi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulationssygdomme, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, lymfadenopati		forbigående stigning i serum IgM ³	sen neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterede reaktioner ⁴ , angioødem	hypersensitivitet		anafylaksi	tumorlysesyndrom, cytokinfrigivelsesyndrom ⁴ , serumsygdom	infusionsrelateret akut, reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolisme og ernæring		hyperglykæmi, vægttab, perifert ødem, ansigtsødem, øget LD, hypocalcæmi				
Psykiske forstyrrelser			depression, nervøsitet			
Nervesystemet		paræstesi, hypoæstesi, agitation, insomni, vasodilatation, svimmelhed, angst	dysgeusi		perifer neuropati facialisparese ⁵	kranial neuropati, tab af andre sanser ⁵
Øjne		forstyrrelse i tåreudskillelsen, konjunctivitis			svært synstab ⁵	
Øre og labyrint		tinnitus, øresmerter				høretab ⁵
Hjerte		+myokardieinfarkt ⁴ og ⁶ , arytmier, +atrieflimren, takykardi, +hjertesygdom	+venstre ventrikulært svigt, +supraventrikulær takykardi, +ventrikulær takykardi, +angina, +myokardie-	alvorlige kardielle sygdomme ⁴ og ⁶	hjerterinsufficiens ⁴ og ⁶	

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
			iskæmi, bradykardi			
Vaskulære sygdomme		hypertension, orthostatisk hypotension, hypotension			vasculitis (fortrinsvis kutan), leukocytoklastisk vasculitis	
Luftveje, thorax og mediastinum		bronkospasmer ⁴ , luftvejs sygdomme, brystmerter, dyspnø, øget hoste, rhinitis	astma, bronchiolitis obliterans, lunge sygdomme, hypoksi	interstitiel lungesygdom ⁷	respirations-svigt ⁴	lungeinfiltrater
Mave-tarmkanalen	kvalme	opkastning, diarre, mavesmerter, dysfagi, stomatitis, obstipation, dyspepsi, anoreksi, halsirritation	forstørret abdomen		gastrointestinal perforation ⁷	
Hud og subkutane væv	kløe, udslæt, +alopeci	urticaria, svedtendens, nattesved, +hudsygdomme			svære bulløse hudreaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁷	
Knogler, led, muskler og bindevæv		hypertoni, myalgier, artralgi, rygsmerter, nakkesmerter, smerter				
Nyre- og urinveje					nyresvigt ⁴	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	feber, kulderystelser, asteni, hovedpine	tumorsmerter, hedeture, utilpashed, kuldesyndrom, +træthed, +kulderystelser, +multiorgan-svigt ⁴	smerter på infusionsstedet			
Undersøgelser	nedsat IgG niveauer					

Hyppigheden var baseret på alle bivirkninger, uanset sværhedsgrad (fra lette til alvorlige bivirkninger), bortset fra bivirkninger, som er markeret med "+", hvor hyppigheden kun er baseret på alvorlige bivirkninger (NCI common toxicity criteria \geq grad 3). Der er kun angivet den højest observerede hyppighed fra studierne.

¹ inkluderer reaktivering og primære infektioner. Frekvens er baseret på R-FC regime ved relaps/refraktær CLL

² se også afsnittet om infektioner herunder

³ se også afsnittet om hæmatologiske bivirkninger herunder

⁴ se også afsnittet om infusionsrelaterede reaktioner herunder. Der er beskrevet sjældne tilfælde med dødelig udgang.

⁵ symptomer på kranial neuropati. Forekom på forskellige tidspunkter op til flere måneder efter afslutningen af behandlingen med rituximab

⁶ Fortrinsvis set hos patienter med tidligere hjertesygdom og/eller kardiotoxisk kemoterapi. For det meste forbundet med infusionsrelaterede reaktioner

⁷ inklusive tilfælde med dødelig udgang

Følgende reaktioner blev indberettet som bivirkninger under de kliniske studier, men blev rapporteret med samme eller lavere hyppighed i rituximab-armen, sammenlignet med kontrolarmene: hæmatotoksicitet, infektioner hos neutropene patienter, urinvejsinfektioner, sensoriske forstyrrelser og pyreksi.

Der blev beskrevet symptomer på infusionsrelateret reaktion hos mere end 50 % af patienterne i de kliniske studier. De optrådte fortrinsvis under den første infusion, normalt under de første én til to timer. Bivirkningerne omfattede fortrinsvis feber, kulderystelser og rigor. Andre symptomer omfattede hedeture, angioødem, bronkospasmer, opkastning, kvalme, urticaria/nældefeber, træthed, hovedpine, halsirritation, rhinitis, pruritus, smerter, takykardi, hypertension, hypotension, dyspnø, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlysesyndrom. Der forekom svære infusionsrelaterede reaktioner (som f.eks. bronkospasmer eller hypotension) i op til 12 % af tilfældene.

I nogle tilfælde blev der også rapporteret om myokardieinfarkt, atrieflimren, lungeødem og akut reversibel trombocytopeni. Eksacerbationer af hjertelidelser som angina pectoris, kongestiv hjertesygdom eller alvorlige kardielle sygdomme (hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og atrieflimren), lungeødem, multiorgansvigt, tumorlysesyndrom, cytokinfrigivelsessyndrom, nyresvigt og respirationssvigt blev rapporteret med lavere eller ukendt hyppighed. Hyppigheden af infusionsrelaterede bivirkninger aftog væsentligt med de efterfølgende infusioner og var under 1 % efter den ottende behandlingsserie med rituximab.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Rituximab inducerede B-cellereduktion hos 70 % til 80 % af patienterne, men blev kun ledsaget af nedsat serum-immunglobulin hos en mindre del af patienterne.

I de randomiserede studier var hyppigheden af lokale candidainfektioner og herpes zoster højere i den arm, som indeholdt rituximab. Der blev rapporteret om svære infektioner hos ca. 4 % af de patienter, der blev behandlet med rituximab-monoterapi. Der blev set en højere infektionshyppighed, herunder infektioner af grad 3 eller 4, under rituximab-vedligeholdelsesbehandling i op til 2 år sammenlignet med observationsgruppen. Der blev ikke rapporteret om kumulativ toksicitet med hensyn til infektioner i en behandlingsperiode på 2 år. Derudover er der rapporteret om andre alvorlige virusinfektioner under behandling med rituximab, enten nye, reaktiverede eller recidiverede. Heraf var nogle fatale. De fleste patienter fik rituximab i kombination med kemoterapi eller som en del af en hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Nogle eksempler på disse alvorlige virusinfektioner er infektioner forårsaget af herpesvira (cytomegalovirus, varicella zoster virus og herpes simplex virus), JC virus (progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) og hepatitis C virus. Også i kliniske studier er der rapporteret om tilfælde af fatal PML, som forekom efter sygdomsprogression og genbehandling. Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B, hvoraf de fleste forekom hos patienter, som fik rituximab i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Hos patienter med relaps/refraktær CLL var incidensen af hepatitis B-infektioner af grad 3/4 (reaktivering og primær infektion) 2 % for R-FC regimet *versus* 0 % for FC regimet. Der er observeret progression af Kaposi sarkom hos rituximab-eksponerede patienter med Kaposi sarkom. Disse tilfælde forekom hos ikke-godkendte indikationer, og de fleste patienter var hiv-positive.

Hæmatologiske bivirkninger

I de kliniske studier med rituximab-monoterapi givet i 4 uger forekom hæmatologiske bivirkninger hos en minoritet af patienterne; bivirkningerne var sædvanligvis lette og reversible. Svær (grad 3/4) neutropeni forekom hos 4,2 % af patienterne, svær anæmi hos 1,1 %, og svær trombocytopeni hos 1,7 %. Under vedligeholdelsesbehandling med rituximab i op til 2 år blev der rapporteret om højere hyppighed end i observationsgruppen af leukopeni (5 % *versus* 2 %, grad 3/4) og neutropeni (10 % *versus* 4 %, grad 3/4). Hyppigheden af trombocytopeni var lav (< 1 %, grad 3/4), og der var ingen forskel mellem behandlingsarmene. I studier blev der under behandlingsforløbet sædvanligvis rapporteret hyppigere om leukopeni grad 3/4 (R-CHOP 88 % *versus* CHOP 79 %, R-FC 23 % *versus* FC 12 %), neutropeni (R-CVP 24 % *versus* CVP 14 %; R-CHOP 97 % *versus* CHOP 88 %, R-FC 30 % *versus* FC 19 % ved tidligere ubehandlet CLL), pancytopeni (R-FC 3 % *versus* FC 1 % ved

tidligere ubehandlet CLL) ved rituximab i kombination med kemoterapi end ved kemoterapi alene. Den højere hyppighed af neutropeni hos patienter behandlet med rituximab og kemoterapi var dog ikke forbundet med en højere hyppighed af infektioner og infestationer sammenlignet med patienter, som fik kemoterapi alene. Studier af tidligere ubehandlet og relaps/refraktær CLL har fastslået, at hos op til 25 % af patienterne behandlet med R-FC var neutropeni forlænget (defineret som neutrofil, der forblev under $1 \times 10^9/l$ mellem dag 24 og 42 efter sidste dosis) eller indtraf sent (defineret som neutrofil under $1 \times 10^9/l$ senere end dag 42 efter sidste dosis hos patienter uden tidligere forlænget neutropeni eller hos patienter, som restituerede før dag 42) efter behandling med rituximab plus FC. Der blev ikke rapporteret om forskelle i hyppigheden af anæmi. Der blev rapporteret om nogle tilfælde af sen neutropeni, som indtraf mere end fire uger efter den sidste rituximab-infusion. I CLL 1. linjestudiet oplevede Binet C patienter i R-FC-armen flere bivirkninger sammenlignet med patienter i FC-armen (R-FC 83 % versus FC 71 %). I relaps/refraktær CLL-studiet blev trombocytopeni af grad 3/4 rapporteret hos 11 % af patienterne i R-FC-gruppen sammenlignet med 9 % af patienterne i FC-gruppen.

I studier med rituximab hos patienter med Waldenstroms makroglobulinæmi er der observeret forbigående stigning i koncentrationerne af serum IgM efter påbegyndelse af behandlingen, som kan være forbundet med hyperviskositet og relaterede symptomer. Den forbigående stigning i IgM vender normalt tilbage til *baseline* inden 4 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

Kardiovaskulære bivirkninger blev rapporteret hos 18,8 % af patienterne, som fik MabThera-monoterapi under kliniske forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hypotension og hypertension. Under infusionen blev der rapporteret om arytmier af grad 3 eller 4 (herunder ventrikulær og supraventrikulær takykardi) og angina pectoris. Under vedligeholdelsesbehandlingen var hyppigheden af hjertesygdomme af grad 3/4 sammenlignelig mellem patienter behandlet i rituximab-gruppen og i observationsgruppen. Kardiale hændelser (herunder atrieflimren, myokardieinfarkt, venstre ventrikulært svigt og myokardieiskæmi) blev rapporteret som alvorlige bivirkninger hos 3 % af patienterne, som fik rituximab sammenlignet med < 1 % i observationsgruppen. I studier, som evaluerede rituximab i kombination med kemoterapi var hyppigheden af arytmier af grad 3 og 4, fortrinsvis supraventrikulære arytmier, som f.eks. takykardi og atrieflagren/atrieflimren, højere i R-CHOP-gruppen (14 patienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP-gruppen (3 patienter, 1,5 %). Alle arytmier indtraf enten sammen med infusion af rituximab eller havde relation til en prædisponerende tilstand som f.eks. feber, infektion, akut myokardieinfarkt eller præeksisterende respiratorisk eller kardiovaskulær sygdom. Der blev ikke set forskelle mellem R-CHOP- og CHOP-grupperne med hensyn til andre kardiale hændelser af grad 3 og 4, herunder hjerteinsufficiens, myokardiesygdom og manifestationer af koronar arteriesygdom. Ved CLL var incidensen af hjertesygdomme af grad 3 eller 4 lav både i 1. linjestudiet (4 % R-FC, 3 % FC) og i relaps/refraktær studiet (4 % R-FC, 4 % FC).

Det respiratoriske system

Tilfælde af interstitiel lungesygdom, hvoraf nogle med dødelig udgang, er blevet rapporteret.

Neurologiske bivirkninger

I behandlingsperioden (induktionsbehandlingsfasen bestående af R-CHOP i højst 8 behandlingsserier) fik fire patienter (2 %) i R-CHOP-armen, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboemboliske cerebrovaskulære hændelser i den første behandlingsserie. Der var ingen forskel mellem behandlingsgrupperne med hensyn til hyppigheden af andre tromboemboliske hændelser. Derimod fik tre patienter (1,5 %) cerebrovaskulære hændelser i CHOP-armen, og alle forekom i *follow-up*-perioden. Ved CLL var incidensen af sygdomme fra nervesystemet af grad 3 eller 4 lav både i 1. linjestudiet (4 % R-FC, 4 % FC) og i relaps/refraktær studiet (3 % R-FC, 3 % FC).

Tilfælde af posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)/reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er blevet rapporteret. Tegn og symptomer omfattede synsforstyrrelser, hovedpine, kramper samt ændret mental tilstand, med eller uden tilhørende hypertension. Diagnosen PRES/RPLS kræver bekræftelse ved en hjernescanning. I de rapporterede tilfælde var der kendte risikofaktorer for

PRES/RPLS, herunder patientens underliggende sygdom, hypertension, immunsuppressiv behandling og/eller kemoterapi.

Gastrointestinale sygdomme

Hos patienter, der er behandlet med rituximab for non-Hodgkin-lymfom, er der i nogle tilfælde set gastrointestinal perforation og i nogle tilfælde med dødelig udgang. I de fleste tilfælde blev rituximab givet sammen med kemoterapi.

IgG-niveauer

I kliniske studier med rituximab som vedligeholdelsesbehandling af recidiveret/ refraktært follikulært lymfom var de mediane IgG-niveauer under nedre referencegrænse (< 7 g/l) i både observationsgruppen og rituximab-gruppen efter induktionsbehandlingen. I observationsgruppen steg den mediane IgG-koncentration efterfølgende til over den nedre referencegrænse, men forblev konstant i rituximab-gruppen. Andelen af patienter med IgG-niveauer under den nedre referenceramme var ca. 60 % i rituximab-gruppen i hele behandlingsperioden på 2 år, hvorimod den faldt i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Der er observeret et mindre antal spontane og kasuistiske tilfælde af hypogammaglobulinæmi hos pædiatriske patienter behandlet med rituximab. Nogle af tilfældene var svære og krævede immunglobulin-substitutionsbehandling over lang tid. Konsekvenserne af B-celle-depletion over lang tid hos pædiatriske patienter kendes ikke.

Hud og subkutane væv

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, nogle med dødelig udgang, har været rapporteret meget sjældent.

Specielle populationer - rituximab-monoterapi

Ældre (≥ 65 år)

Hyppigheden af bivirkninger, uanset sværhedsgrad, og hyppigheden af grad 3/4 bivirkninger var ens hos ældre, sammenlignet med yngre (< 65 år).

Udbredt sygdom

Patienter med udbredt sygdom havde en højere hyppighed af grad 3/4 bivirkninger end patienter uden udbredt sygdom (25,6 % versus 15,4 %). Hyppigheden af bivirkninger, uanset sværhedsgrad, var ens i de to grupper.

Genbehandling

Andelen af patienter, der rapporterede bivirkninger efter genbehandling med flere rituximab-serier var sammenlignelig med andelen af patienter, der rapporterede bivirkninger efter induktionsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger af grad 3/4)

Specielle populationer - rituximab-kombinationsterapi

Ældre (≥ 65 år)

Hyppigheden af grad 3/4 bivirkninger i blod og lymfesystemet var højere hos ældre patienter med tidligere ubehandlet eller relaps/refraktær CLL, sammenlignet med hos yngre patienter (< 65 år).

Erfaringer med DLBCL/BL/B-ALL/BLL hos pædiatriske patienter

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er udført et åbent, randomiseret multicenterstudie, hvor malignt B-celle lymfom (LMB) - kemoterapibehandling med eller uden rituximab blev givet til pædiatriske patienter (i alderen ≥ 6 måneder til < 18 år) med tidligere ubehandlet CD20 positivt DLBCL/BL/B-ALL/BLL i fremskredent sygdomsstadie.

Ialt 309 pædiatriske patienter fik rituximab og blev inkluderet i sikkerhedsanalysepopulationen. De pædiatriske patienter, der blev randomiseret til LMB-kemoterapi-armen med rituximab, eller

inkluderet i enkelt-armsdelen af studiet, fik rituximab i doser på 375 mg/m² legemsoverfladeareal og fik ialt seks intravenøse infusioner af rituximab (to i løbet af hver af de to induktionsbehandlinger og én i løbet af hver af de to konsolideringsbehandlinger i LMB behandlingsplanen).

Sikkerhedsprofilen for rituximab hos pædiatriske patienter (i alderen ≥ 6 måneder til < 18 år) med tidligere ubehandlet CD20 positivt DLBCL/BL/B-ALL/BLL i fremskredent sygdomsstadie var generelt i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for voksne patienter med NHL og CLL med hensyn til type, art og alvorlighed. Tillæg af rituximab til kemoterapi resulterede i en øget risiko for visse hændelser, herunder infektion (inklusive sepsis) sammenlignet med kemoterapi alene.

Erfaringer med reumatoid artrit

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for rituximab til behandling af reumatoid artrit stammer fra data fra kliniske studier og fra post-marketing observationer.

Sikkerhedsprofilen for rituximab hos patienter med svær reumatoid artrit (RA) er sammenfattet i afsnittene nedenfor. I kliniske studier fik mere end 3.100 patienter mindst en behandlingsserie og blev fulgt i perioder, der varede fra 6 måneder til over 5 år. Ca. 2.400 patienter fik to eller flere behandlingsserier, heraf fik over 1.000 patienter fem eller flere behandlingsserier. Sikkerhedsinformationen, som er samlet efter markedsføring, afspejler den forventede bivirkningsprofil, dvs. den som blev set i kliniske studier med rituximab (se pkt. 4.4).

Patienterne fik 2 x 1.000 mg rituximab med to ugers interval, derudover methotrexat (10-25 mg/uge). Rituximab-infusionen blev indgivet efter administration af en intravenøs infusion af 100 mg methylprednisolon. Patienterne blev også behandlet med oral prednison i 15 dage.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet i tabel 4. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

De mest almindelige bivirkninger, der blev anset for at være relateret til administration af rituximab, var infusionsrelaterede reaktioner. Den samlede forekomst af infusionsrelaterede reaktioner i kliniske studier var 23 % ved første infusion og faldt ved følgende infusioner. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner var ikke almindelige (0,5 % af patienterne) og blev hovedsageligt set under den første behandlingsserie. Ud over de bivirkninger, som er set i kliniske studier af RA med rituximab, er progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4) og serumsygelignende reaktion blevet rapporteret efter markedsføring.

Tabel 4 Opsummering af bivirkninger hos patienter med reumatoid artrit, som fik rituximab i kliniske studier eller i forbindelse med post-marketing overvågning.

MedDRA Systemorgan-klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektion	bronchitis, sinuitis, gastroenteritis, fodsvamp			PML, reaktivering af hepatitis B	alvorlig virusinfektion ¹

MedDRA Systemorgan-klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem		neutropeni ²		sen neutropeni ³	serumsygelignende reaktion	
Immunsystemet	infusionsrelaterede reaktioner ⁴ (hypertension, kvalme, udslæt, pyreksi, kløe, urticaria, halsirritation, hedeture, hypotension, rhinitis, kulderystelser, takykardi, træthed, orofaryngeale smerter, perifert ødem, erytem)		infusionsrelaterede reaktioner ⁴ (generelt ødem, bronkospasme, hiven efter vejret, larynxødem, angioødem, generaliseret kløe, anafylaksi, anafylaktoide reaktioner)			
Almene symptomer og reaktioner på administrationssstedet						
Metabolisme og ernæring		hyperkolesterolæmi				
Psykiske forstyrrelser		depression, angst				
Nervesystemet	hovedpine	paræstesi, migræne, svimmelhed, iskias				
Hjerte				angina pectoris, atrieflimren, hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt	atrieflagren	
Mave-tarmkanalen		dyspepsi, diarré, gastroøsofageal refluks, sår i munden, smerter i øvre del af abdomen				
Hud og subkutane væv		alopeci			Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom ⁶	

MedDRA Systemorgan-klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi / muskuloskeletale smerter, osteoartrit, bursitis				
Undersøgelser	nedsat IgM-niveauer ⁵	nedsat IgG-niveauer ⁵				

¹ Se også punktet infektioner nedenfor.

² Hyppigheden stammer fra laboratorie-værdier, som var indsamlet som en del af rutinemæssig laboratorie-overvågning i kliniske studier

³ Hyppigheden stammer fra data efter markedsføring

⁴ Reaktionen, som forekommer inden for 24 timer efter infusion. Se også infusionsrelaterede reaktioner nedenfor. Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme som følge af hypersensitivitet og/eller virkningsmekanismen.

⁵ Herunder observationer, som var indsamlet som en del af rutinemæssig laboratorie-overvågning

⁶ Inklusive dødelige tilfælde

Gentagne behandlingsserier

Gentagne behandlingsserier er forbundet med en bivirkningsprofil, som ligner den, som observeres efter første eksponering. Efter første rituximab-eksponering var hyppigheden af alle bivirkninger højest i løbet af de første 6 måneder og aftog derefter. Dette kan hovedsageligt tilskrives infusionsrelaterede reaktioner (hyppigst under første behandlingsserie), reumatoid artrit-eksacerbation og infektioner, som alle var hyppigere i de første 6 måneder af behandlingen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Den hyppigste bivirkning efter administration af rituximab i kliniske studier var infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (se tabel 4). Blandt de 3.189 patienter, som blev behandlet med rituximab, fik 1.135 (36 %) mindst en IRR, og 733/3.189 (23 %) af patienterne fik en IRR efter første infusion i den første rituximab-behandling. Forekomsten af IRR faldt ved efterfølgende infusioner. I kliniske studier fik færre end 1 % (17/3.189) af patienterne en alvorlig IRR. Der var ingen IRR af 4. grad iflg. CTC og ingen dødsfald, som skyldtes IRR i de kliniske studier. Andelen af hændelser af 3. grad iflg. CTC og af IRR, som førte til seponering, faldt med antal behandlingsserier og var sjældne fra 3. behandlingsserie og frem. Præmedicinering med intravenøs glukokortikoid reducerede forekomsten og sværhedsgraden af IRR signifikant (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner med dødelig udgang er rapporteret efter markedsføring.

I et studie designet til at evaluere sikkerheden af en hurtigere rituximab-infusion hos patienter med reumatoid artrit kunne patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, som ikke havde oplevet en alvorlig infusionsrelateret reaktion under eller inden for 24 timer efter deres første infusion, få en 2 timers intravenøs rituximab-infusion. Patienter med alvorlige infusionsreaktioner på en biologisk behandling for reumatoid artrit i anamnesen, blev ekskluderet fra deltagelse. Incidensen, typen og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner var konsistent med, hvad der tidligere var observeret. Ingen alvorlige infusionsrelaterede reaktioner blev observeret.

Infektioner

Den samlede hyppighed af infektioner rapporteret fra kliniske studier var ca. 94 pr. 100 patientår hos patienter behandlet med rituximab. Infektionerne var hovedsageligt lette til moderate og var som regel lokaliseret i de øvre luftveje eller urinvejene. Hyppigheden af infektioner, som var alvorlige eller krævede i.v.-antibiotika, var ca. 4 pr. 100 patientår. Hyppigheden af alvorlige infektioner viste ingen signifikant forøgelse efter gentagne behandlingsserier med rituximab. Under kliniske studier har infektioner i de nedre luftveje (inklusive pneumoni) været rapporteret med en forekomst i rituximab-armene svarende til forekomsten i kontrolarmene.

Efter markedsføring er alvorlige virusinfektioner blevet rapporteret hos RA patienter behandlet med rituximab.

Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati med dødelig udgang er rapporteret efter anvendelse af rituximab i forbindelse med behandling for autoimmune sygdomme, som inkluderer reumatoid artrit og ikke-godkendte indikationer som systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitis.

Der er rapporteret hepatitis B-reakivering hos patienter med non-Hodgkins lymfom, som fik rituximab i kombination med cytotoxisk kemoterapi (se non-Hodgkins lymfom). Der er meget sjældent blevet rapporteret om reaktivering af hepatitis B-infektion hos RA-patienter, som får rituximab (se pkt. 4.4)

Kardiovaskulære bivirkninger

Alvorlige kardielle bivirkninger blev rapporteret med en hyppighed på 1,3 pr. 100 patientår hos patienter behandlet med rituximab sammenlignet med 1,3 pr. 100 patientår hos patienter behandlet med placebo. Andelen af patienter, som oplevede kardielle bivirkninger (alle eller alvorlige), steg ikke ved gentagne behandlingsserier.

Neurologiske bivirkninger

Tilfælde af posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)/reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er blevet rapporteret. Symptomer omfattede synsforstyrrelser, hovedpine, kramper samt ændret mental tilstand med eller uden tilhørende hypertension. Diagnosen PRES/RPLS skal bekræftes ved hjernescanning. I de rapporterede tilfælde var der kendte risikofaktorer for PRES/RPLS, herunder patientens underliggende sygdom, hypertension, immunsuppressiv behandling og/eller kemoterapi.

Neutropeni

Neutropeni har været observeret under rituximab-behandling og i de fleste tilfælde var den forbigående og i mild eller moderat sværhedsgrad. Neutropeni kan forekomme flere måneder efter indgivelse af rituximab (se pkt. 4.4).

I placebokontrollerede perioder af kliniske studier udviklede 0,94 % (13/1382) af rituximab-behandlede patienter og 0,27 % (2/731) af placebo-behandlede patienter svær neutropeni.

Efter markedsføring har neutropeniske hændelser, herunder svær sent indsættende og vedvarende neutropeni, sjældent været rapporteret. Nogle tilfælde har været forbundet med fatale infektioner.

Hud og subkutane væv

Der har meget sjældent været rapporteret toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, nogle med dødelig udgang.

Abnorme laboratorieværdier

Der har været observeret hypogammaglobulinæmi (IgG eller IgM under nedre normalgrænse) hos patienter med reumatoid artrit, som var behandlet med rituximab. Der var ikke stigning i den samlede hyppighed af infektioner eller alvorlige infektioner efter udvikling af lavt IgG eller IgM (se pkt. 4.4)

Der er observeret et mindre antal spontane og kasuistiske tilfælde af hypogammaglobulinæmi hos pædiatriske patienter behandlet med rituximab. Nogle af tilfældene var svære og krævede immunglobulin-substitutionsbehandling over lang tid. Konsekvenserne af B-celle-depletion over lang tid hos pædiatriske patienter kendes ikke.

Erfaring fra granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA)

Induktion af remission hos voksne (GPA/MPA studie 1)

I GPA/MPA studie 1 blev 99 voksne patienter behandlet med rituximab (375 mg/m², én gang ugentligt i 4 uger) og glukokortikoider for induktion af remission af GPA og MPA (se pkt. 5.1).

De bivirkninger, der opsummeres i tabel 5, forekom alle med en hyppighed $\geq 5\%$ i rituximab-gruppen og med en højere frekvens end sammenligningsgruppen.

Tabel 5 Bivirkninger opstået hos $\geq 5\%$ af voksne patienter i behandling med rituximab i GPA/MPA studie 1 (Rituximab n=99, og med en højere frekvens end sammenligningsgruppen), ved måned 6 eller under overvågning efter markedsføring

MedDRA Systemorganklasse Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	
Urinvejsinfektion	7 %
Bronkitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaryngit	5 %
Alvorlig virusinfektion ¹	ikke kendt
Blod og lymfesystem	
Trombocytopeni	7 %
Immunsystemet	
Cytokinfrigivelsessyndrom	5 %
Metabolisme og ernæring	
Hyperkaliaemi	5 %
Psykiske forstyrrelser	
Insomni	14 %
Nervesystemet	
Svimmelhed	10 %
Tremor	10 %
Vaskulære sygdomme	
Hypertension	12 %
Blussen	5 %
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	12 %
Dyspnø	11 %
Epistaxis	11 %
Tilstoppet næse	6 %
Mave-tarm-kanalen	
Diarré	18 %
Dyspepsi	6 %
Obstipation	5 %
Hud og subkutane væv	
Akne	7 %
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Muskelspasmer	18 %
Artralgi	15 %
Rygsmarter	10 %
Muskelsvaghed	5 %
Muskuloskeletale smerter	5 %
Ekstremitetssmerter	5 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Perifert ødem	16 %
Undersøgelser	
Nedsat hæmoglobin	6 %

¹ Observeret under overvågning efter markedsføring. Se også punktet infektioner nedenfor.

Vedligeholdelsesbehandling hos voksne (GPA/MPA studie 2)

I GPA/MPA studie 2 blev i alt 57 voksne patienter med svær, aktiv GPA og MPA behandlet med rituximab for vedligeholdelse af remission (se pkt. 5.1).

Tabel 6 Bivirkninger opstået hos ≥ 5 % af voksne patienter i behandling med rituximab i GPA/MPA studie 2 (Rituximab n=57), og ved en højere frekvens end sammenligningsgruppen, eller under overvågning efter markedsføring.

MedDRA Systemorganklasse Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	
Bronkitis	14 %
Rhinitis	5 %
Alvorlige virusinfektioner ¹	ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Dyspnø	9 %
Mave-tarmkanalen	
Diarré	7 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Pyreksi	9 %
Influenzalignende symptomer	5 %
Perifert ødem	5 %
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Infusionsrelaterede reaktioner ¹	12 %
¹ Observeret under overvågning efter markedsføring. Se også punktet om infektioner nedenfor. ² Detaljer omkring infusionsrelaterede reaktioner er angivet i afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".	

Den overordnede sikkerhedsprofil var i overensstemmelse med den i forvejen fastlagte sikkerhedsprofil for rituximab i godkendte autoimmune indikationer, inklusiv GPA og MPA. Samlet set oplevede 4 % af patienterne i rituximab-armen bivirkninger der ledte til seponering. De fleste bivirkninger i rituximab-armen var lette til moderate i intensitet. Ingen patienter i rituximab-armen havde dødelige bivirkninger.

De mest almindelige rapporterede hændelser betragtet som bivirkninger var infusionsrelaterede reaktioner og infektioner.

Langtidsopfølgning (GPA/MPA studie 3)

I et langvarigt observationssikkerhedsstudie fik 97 patienter med GPA og MPA behandling med rituximab (gennemsnitlig 8 infusioner [i intervallet 1-28]) i op til 4 år, efter lægens skøn og i henhold til standard praksis. Den overordnede sikkerhedsprofil var i overensstemmelse med den i forvejen fastlagte sikkerhedsprofil for rituximab i rheumatoid artrit og GPA/MPA, og ingen nye bivirkninger blev rapporteret.

Pædiatrisk population

Et åbent, enkeltarmet studie blev udført hos 25 pædiatriske patienter med svær, aktiv GPA eller MPA. Den samlede forsøgsperiode bestod af en 6-måneders remissionsinduktionsfase med en opfølgning i minimum 18 måneder, i op til 4,5 år samlet. I opfølgingsfasen blev rituximab givet efter investigatorens skøn (17 ud af 25 patienter modtog yderligere rituximabbehandling). Samtidig behandling med anden immunsuppressiv behandling var tilladt (se pkt. 5.1).

Bivirkninger blev betragtet som uønskede hændelser, der forekom med en hyppighed på $\geq 10\%$. Disse inkluderede: infektioner (17 patienter [68%] i remissionsinduktionsfasen; 23 patienter [92%] i den samlede forsøgsperiode), IRR'er (15 patienter [60%] i remissionsinduktionsfasen; 17 patienter [68%] i

den samlede forsøgsperiode) og kvalme (4 patienter [16%] i remissionsinduktionsfasen; 5 patienter [20%] i den samlede forsøgsperiode).

I den samlede forsøgsperiode var rituximabs sikkerhedsprofil i overensstemmelse med den, der blev rapporteret under remissionsinduktionsfasen.

Rituximabs sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter med GPA eller MPA var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil, i forhold til type, art og sværhedsgrad, set hos voksne patienter i de godkendte indikationer til autoimmune sygdomme, herunder GPA eller MPA.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

I GPA/MPA studie 1 (studie af induktion af remission hos voksne) blev infusionsrelaterede reaktioner defineret som enhver bivirkning, der opstod inden for 24 timer efter en infusion i sikkerhedspopulationen, og som af investigator blev anset som værende infusionsrelateret. Af de 99 patienter, der blev behandlet med rituximab, oplevede 12 (12%) mindst én infusionsrelateret reaktion. Alle infusionsrelaterede reaktioner var af CTC-grad 1 eller 2. Blandt de hyppigst forekommende infusionsrelaterede reaktioner var cytokinfrigivelsessyndrom, ansigtsrødme, halsirritation og tremor. Rituximab blev givet i kombination med intravenøst glukokortikoid, som kan reducere incidensen og sværhedsgraden af sådanne hændelser.

I GPA/MPA studie 2 (vedligeholdelsesstudie hos voksne) oplevede 7 ud af 57 (12 %) patienter i rituximab-armen mindst én infusionsrelateret reaktion. Forekomsten af symptomer på infusionsrelaterede reaktioner var højest under eller efter første infusion (9 %) og faldt med gentagende infusioner (< 4 %). Alle infusionsrelaterede reaktioner var lette eller moderate og de fleste af dem blev rapporteret under systemorganklasserne; Luftveje, thorax og mediastinum og Hud og subkutane væv.

I det kliniske studie hos pædiatriske patienter med GPA eller MPA blev de rapporterede IRR'er overvejende set ved den første infusion (8 patienter [32%]) og faldt derefter over tid med antallet af rituximab-infusioner (20% ved den anden infusion, 12% ved den tredje infusion og 8% ved den fjerde infusion). De mest almindelige IRR symptomer rapporteret under remissionsinduktionsfasen var: hovedpine, udslæt, rhinoré og pyreksi (8%, for hvert symptom). De observerede symptomer på IRR'er svarede til dem, der ses hos voksne GPA- eller MPA-patienter, der blev behandlet med rituximab. Størstedelen af IRR'er var grad 1 og grad 2, der var to ikke-alvorlige grad 3 IRR'er, og ingen rapporterede grad 4 eller grad 5 IRR'er. En alvorlig grad 2 IRR (generaliseret ødem, som blev løst med behandling) blev rapporteret hos en patient (se afsnit 4.4).

Infektioner

I GPA/MPA studie 1 var den samlede infektionshyppighed ca. 237 pr. 100 patientår (95% konfidensinterval 197-285) ved det primære endepunkt ved måned 6. Infektionerne var hovedsageligt lette til moderate og var som regel øvre luftvejsinfektioner, herpes zoster og urinvejsinfektioner. Hyppigheden af alvorlige infektioner var ca. 25 pr. 100 patientår. Den hyppigst indberettede alvorlige infektion i rituximab-gruppen var pneumoni med en forekomst på 4%.

I GPA/MPA studie 2 oplevede 30 ud af 57 (53 %) patienter i rituximab-armen infektioner. Forekomsten af infektioner af alle grader var sammenlignelig mellem armene. Infektionerne var overvejende lette til moderate. De mest almindelige infektioner i rituximab-armen inkluderede øvre luftvejsinfektioner, gastroenteritis, urinvejsinfektioner og herpes zoster. Forekomsten af alvorlige infektioner var sammenlignelig i begge arme (cirka 12 %). Den mest almindelige, alvorlige infektion rapporteret i rituximab-gruppen var let eller moderat bronkitis.

I det kliniske forsøg med pædiatriske patienter med svær, aktiv GPA og MPA var 91% af de rapporterede infektioner ikke alvorlige og 90% var lette til moderate.

De mest almindelige infektioner i den samlede fase var: øvre luftvejsinfektioner (48%), influenza (24%), konjunktivitis (20%), nasopharyngitis (20%), nedre luftvejsinfektioner (16%), bihulebetændelse (16%), virale øvre luftvejsinfektioner (16%), øreinfektion (12%), gastroenteritis (12%), faryngitis (12%), urinvejsinfektion (12%). Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 7 patienter (28%) og inkluderede: influenza (2 patienter [8%]) og nedre luftvejsinfektion (2 patienter [8%]) som de hyppigst rapporterede hændelser.

Efter markedsføring blev alvorlige virusinfektioner rapporteret hos GPA/MPA patienter behandlet med rituximab.

Maligniteter

I GPA/MPA studie 1 var malignitetshyppigheden blandt rituximab-behandlede patienter i det kliniske studie med patienter med GPA eller MPA 2,00 pr. 100 patientår ved studiets slutning (da sidste patient havde gennemført opfølgingsperioden). På baggrund af standardiserede incidensratioer synes malignitetshyppigheden at svare til den, der tidligere er indberettet hos patienter med ANCA-associeret vaskulitis.

I det pædiatriske kliniske forsøg blev der ikke rapporteret maligniteter med en opfølgingsperiode på op til 54 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I GPA/MPA studie 1 blev kardielle bivirkninger rapporteret med en hyppighed på ca. 273 pr. 100 patientår (95% konfidensinterval 149-470) ved det primære endepunkt ved måned 6. Hyppigheden af alvorlige kardielle bivirkninger var 2,1 pr. 100 patientår (95% konfidensinterval 3-15). De hyppigst rapporterede bivirkninger var takykardi (4%) og atrieflimren (3%) (se pkt. 4.4).

Neurologiske bivirkninger

Tilfælde af posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)/reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er blevet rapporteret ved autoimmune sygdomme. Symptomer omfattede synsforstyrrelser, hovedpine, krampesamt ændret mental tilstand med eller uden tilhørende hypertension. Diagnosen PRES/RPLS skal bekræftes ved hjernescanning. I de rapporterede tilfælde var der kendte risikofaktorer for PRES/RPLS, herunder patientens underliggende sygdom, hypertension, immunsuppressiv behandling og/eller kemoterapi.

Hepatitis B-reakivering

Der er efter markedsføring indberettet få tilfælde af hepatitis B-reakivering, nogle med dødeligt udfald, blandt patienter med GPA eller MPA behandlet med rituximab.

Hypogammaglobulinæmi

Der er observeret hypogammaglobulinæmi (IgA, IgG eller IgM under den nedre normalgrænse) hos voksne og pædiatriske patienter med GPA eller MPA behandlet med rituximab.

I GPA/MPA studie 1 havde henholdsvis 27%, 58% og 51% af patienterne i rituximab-gruppen med normale immunglobulin-niveauer ved *baseline* lave IgA-, IgG- og IgM-niveauer ved måned 6 sammenlignet med henholdsvis 25%, 50% og 46% i cyclophosphamid-gruppen. Hyppigheden af alle infektioner og alvorlige infektioner var ikke øget efter udvikling af lave niveauer af IgA, IgG eller IgM.

I GPA/MPA studie 2 blev ingen klinisk relevante forskelle observeret mellem de to behandlingsarme eller i fald af total immunoglobulin, IgG-, IgM- eller IgA-niveauer under studiet.

I det kliniske studie med pædiatriske patienter blev der for hele forsøgsperioden rapporteret en hypogammaglobulinæmi hændelse for 3 af 25 (12%) patienter og 18 patienter (72%) havde langvarige (defineret som Ig-niveauer under normalgrænsen i mindst 4 måneder) lave IgG niveauer (hvoraf 15 patienter også havde langvarig lav IgM). Tre patienter fik behandling med intravenøs immunoglobulin. Baseret på begrænsede data kan der ikke drages sikre konklusioner om, hvorvidt

langvarig lav IgG og IgM førte til en øget risiko for alvorlig infektion hos disse patienter. Konsekvenserne af langvarig B-celle-depletion hos pædiatriske patienter kendes ikke.

Neutropeni

I GPA/MPA studie 1 udviklede 24% af patienterne i rituximab-gruppen (ét forløb) og 23% af patienterne i cyclophosphamid-gruppen neutropeni af CTC-grad 3 eller derover. Neutropeni var ikke forbundet med en øget frekvens af alvorlige infektioner blandt rituximab-behandlede patienter.

I GPA/MPA studie 2 var hyppigheden af alle grader neutropeni 0 % for rituximab-behandlede patienter vs. 5 % for azathioprin-behandlede patienter.

Hud og subkutane væv

Der har meget sjældent været rapporteret toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, nogle med dødelig udgang.

Erfaring fra pemfigus vulgaris

Resumé af sikkerhedsprofilen i PV studie 1 (studie ML22196) og PV studie 2 (studie WA29330)

Sikkerhedsprofilen for rituximab i kombination med kortvarig lavdosis glukokortikoider til behandling af patienter med PV blev undersøgt i et randomiseret, kontrolleret, åbent, multicenter fase III-studie, der inkluderede 38 patienter med PV randomiseret til rituximab-gruppen (PV studie 1). De patienter, der blev randomiseret til rituximab-gruppen, fik en initial dosis på 1.000 mg intravenøst på studiedag 1 og endnu en dosis på 1.000 mg intravenøst på studiedag 15. En vedligeholdelsesdosis på 500 mg intravenøst blev administreret ved måned 12 og 18. Patienter kunne få 1.000 mg intravenøst på tidspunktet for recidiv (se pkt. 5.1).

I PV studie 2, et randomiseret, dobbeltblindet, *dobbelt-dummy*, aktiv-komparator multicenterstudie, der vurderede effekten og sikkerheden af rituximab sammenlignet med mycophenolatmofetil (MMF) hos patienter med moderat til svær PV, der kræver orale kortikosteroider, modtog 67 PV-patienter behandling med rituximab (initial dosis på 1.000 mg intravenøst på studiedag 1 og endnu en dosis på 1.000 mg intravenøst på studiedag 15, som gentages ved uge 24 og 26) i op til 52 uger (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen for rituximab hos patienter med PV var konsistent med den etablerede sikkerhedsprofil ved andre godkendte autoimmune indikationer.

Tabel over bivirkninger for PV studie 1 og 2

Bivirkninger fra PV studie 1 og 2 er opsummeret i tabel 7. I PV studie 1 blev bivirkninger defineret som uønskede reaktioner forekommende med en hyppighed ≥ 5 % blandt rituximab-behandlede patienter med PV og med en ≥ 2 % absolut forskel i forekomst mellem den rituximab-behandlede gruppe og standarddosis prednison-gruppen op til måned 24. Ingen patienter udgik af studiet på grund af bivirkninger i PV studie 1. I PV studie 2 blev bivirkninger defineret som uønskede reaktioner forekommende med en hyppighed ≥ 5 % hos patienterne i rituximab-armen og som blev vurderet som værende relateret.

Tabel 7 Bivirkninger opstået hos rituximab-behandlede patienter med pemfigus vulgaris i PV studie 1 (op til måned 24) og PV studie 2 (op til uge 52), eller under overvågning efter markedsføring

MedDRA Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke Kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion	Herpes virus infektion Herpes zoster Oral herpes Konjunktivitis Nasopharyngitis Oral candidiasis Urinvejsinfektion	Alvorlig virusinfektion ¹
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Hudpapillom	
Psykiske forstyrrelser	Vedvarende depressiv lidelse	Svær depression Irritabilitet	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	
Hjerte		Takykardi	
Mave-tarm-kanalen		Smerter i den øvre del af abdomen	
Hud og subkutane væv	Alopeeci	Pruritus Urticaria Hudsygdom	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskuloskeletale smerter Artralgi Rygsmarter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Asteni Pyreksi	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner ²		
¹ Observeret under overvågning efter markedsføring. Se også punktet om infektioner nedenfor. ² Infusionsrelaterede reaktioner for PV studie 1 inkluderede symptomer indsamlet ved næste planlagte besøg efter hver infusion samt bivirkninger, der forekom på dagen eller dagen efter infusionen. De mest almindelige symptomer på infusionsrelaterede reaktioner/foretrukken term for PV studie 1 inkluderede hovedpine, kulderystelser, forhøjet blodtryk, kvalme, asteni og smerte. De mest almindelige symptomer på infusionsrelaterede reaktioner/foretrukken term for PV studie 2 var dyspnø, erytem, hyperhidrose, rødmen/hedetur, hypotension/lavt blodtryk og udslæt/pruritisk udslæt.			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner var almindelige (58 %) i PV studie 1. Næsten alle infusionsrelaterede reaktioner var lette til moderate. Andelen af patienter, der oplevede en infusionsrelateret reaktion var henholdsvis 29 % (11 patienter), 40 % (15 patienter), 13 % (5 patienter) og 10 % (4 patienter) efter den første, anden, tredje og fjerde infusion. Ingen patienter fik afbrudt behandling på grund af infusionsrelaterede reaktioner. Symptomerne på infusionsrelaterede reaktioner var lignende i type og sværhedsgrad med dem set hos patienter med reumatoid artrit og GPA/MPA.

I PV studie 2, forekom infusionsrelaterede reaktioner primært ved den første infusion, og frekvensen af infusionsrelaterede reaktioner faldt ved de efterfølgende infusioner: 17,9 %, 4,5 %, 3 % og 3 % af patienterne oplevede infusionsrelaterede reaktioner ved henholdvis den første, anden, tredje og fjerde infusion. Hos 11 ud af 15 patienter, der oplevede mindst én infusionsrelateret reaktion, var de infusionsrelaterede reaktioner grad 1 eller 2. Hos 4 ud af 15 patienter blev grad ≥ 3 infusionsrelaterede reaktioner rapporteret og medførte seponering af rituximab-behandlingen; tre af de fire patienter oplevede alvorlige (livstruende) infusionsrelaterede reaktioner. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner forekom ved den første (2 patienter) eller den anden (1 patient) infusion og forsvandt med symptomatisk behandling.

Infektioner

I PV studie 1 oplevede 14 patienter (37 %) i rituximab-gruppen oplevede behandlingsrelaterede infektioner sammenlignet med 15 patienter (42 %) i standarddosis prednison-gruppen. De mest almindelige infektioner i rituximab-gruppen var herpes simplex og zoster infektioner, bronkitis, urinvejsinfektion, svampeinfektion og konjunktivitis. 3 patienter (8 %) i rituximab-gruppen oplevede et samlet antal på 5 alvorlige infektioner (*Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, infektiøs trombose, intervertebral diskitis, lungeinfektion, *Staphylococcal*-sepsis) og 1 patient (3 %) i standarddosis prednison-gruppen oplevede 1 alvorlig infektion (*Pneumocystis jiroveci*-pneumoni).

I PV studie 2 oplevede 42 patienter (62,7%) i rituximab-armen infektioner. De mest almindelige infektioner i rituximab-gruppen var øvre luftvejsinfektion, nasopharyngitis, oral candidiasis og urinvejsinfektion. Seks patienter (9%) i rituximab-armen oplevede alvorlige infektioner.

Efter markedsføring blev alvorlige virusinfektioner rapporteret hos PV patienter behandlet med rituximab.

Laboratorieabnormiteter

I PV studie 2 blev der i rituximab-armen efter infusion observeret forbigående fald i lymfocytaltal med hyppigheden, meget almindelig, drevet af fald i den perifere T-cellepopulation, samt et forbigående fald i fosforniveauer. Disse fald blev betragtet som induceret af infusion med intravenøs methylprednisolon som præmedicinering.

I PV studie 2 blev der observeret lave IgG-niveauer med hyppigheden, almindelig, og lave IgM-niveauer med hyppigheden, meget almindeligt. Der var dog ingen tegn på en øget risiko for alvorlige infektioner efter udviklingen af lav IgG eller IgM.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier hos mennesker med doser over den godkendte dosis af intravenøse rituximab-formuleringer. Den højeste intravenøse rituximab-dosis, der til dato er testet hos mennesker, er 5.000 mg (2.250 mg/m²), som er testet i et dosis-eskaleringsstudie med patienter med kronisk lymfocytisk leukæmi. Der var ikke identificeret yderligere sikkerhedssignaler.

Hvis en patient får en overdosis, skal infusionen straks afbrydes, og patienten monitoreres tæt.

Efter markedsføring er der rapporteret fem tilfælde af rituximab-overdosering. Tre havde ingen rapporterede bivirkninger. De to bivirkninger, som blev rapporteret, var influenzalignende symptomer ved en dosis på 1,8 g rituximab og letal respirationssvigt ved en dosis på 2 g rituximab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske, monoklonale antistoffer, ATC kode: L01FA01

Ruxience er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab bindes specifikt til det transmembrane antigen, CD20, et non-glycosyleret phosphoprotein som findes på præ-B og modne B-lymfocytter. Antigenet udtrykkes på > 95 % af alle B-celle non-Hodgkin-lymfomer.

CD20 findes på både normale og på maligne B-celler, men ikke på tidlige forstadier, pro-B-celler, normale plasmaceller eller andet normalt væv. Dette antigen ændres ikke efter antistof binding og fjernes ikke fra celleoverfladen. CD20 cirkulerer ikke i plasmaet som et frit antigen og konkurrerer derfor ikke for antistof binding.

Rituximabs Fab domæne bindes til CD20 antigenet på B-lymfocytter og Fc domænet kan rekruttere immuneffektor funktioner til at mediere B-celle lysis. Mulige effektor medierede celle lysis mekanismer inkluderer komplement afhængig cellulær cytotoxicitet (CDC) som et resultat af C1q binding og antistof afhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) medieret ved en eller flere af Fc γ receptorerne på overfladen af granulocytter, makrofager og NK celler. Rituximabs binding til CD20 antigenet på B-lymfocytter har vist også at inducere celledød via apoptose.

Det perifere B-celletal faldt til under normalområdet efter den første dosis af rituximab. Hos patienter behandlet for maligne hæmatologiske sygdomme begyndte B-celleregenerering inden for 6 måneders behandling og vendte normalt tilbage til normale niveauer inden for 12 måneder efter afsluttet behandling, selvom det hos nogle patienter kan tage længere tid (op til en median restitutionstid på 23 måneder efter induktionsbehandling). Hos patienter med reumatoid artrit sås øjeblikkelig B-celle depletering i perifert blod efter to infusioner af 1.000 mg rituximab med 14 dages interval. Antallet af B-celler i perifert blod begyndte at stige fra uge 24. Tegn på gendannelse af B-celler blev observeret hos størstedelen af patienterne ved uge 40, uanset om rituximab blev anvendt som monoterapi eller i kombination med methotrexat. En lille andel af patienterne havde forlænget perifer B-celle-depletion, der varede 2 år eller mere efter sidst rituximab-dosis. Hos patienter med GPA eller MPA faldt antallet af B-celler i perifert blod til < 10 celler/mikroliter efter 2 ugentlige infusioner af rituximab 375 mg/m² og forblev på dette niveau hos de fleste patienter til måned 6. Størstedelen af patienterne (81 %) viste tegn på B-celleregenerering med >10 celler/mikroliter ved måned 12; dette steg til 87% af patienterne ved måned 18.

Klinisk erfaring ved non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi

Follikulært lymfom

Monoterapi

Induktionsbehandling, 1 dosis ugentligt til i alt 4 doser

I det pivotale studie fik 166 patienter med recidiverende eller kemoterapi-resistent lavmalignt eller follikulært B-celle NHL 375 mg/m² rituximab som intravenøs infusion én gang om ugen i fire uger. Den samlede responsrate i intent-to-treat populationen var 48 % (95 % konfidensinterval: 41 % - 56 %) med 6 % komplet respons (CR) og 42 % partielt respons (PR). Den mediane tid indtil progression var 13,0 måneder for responderende patienter. I en subgruppeanalyse var den samlede responsrate højere hos patienter med histologisk subtype IWF B, C og D sammenlignet med subtype IWF A (58 % *versus* 12 %), højere hos patienter hvis største læsions længste diameter var < 5 cm *versus* > 7 cm (53 % *versus* 38 %) og højere hos patienter med kemoterapifølsomt relaps sammenlignet med kemoterapi-resistent relaps (defineret som en responsvarighed < 3 måneder) (50 % *versus* 22 %). Den samlede responsrate hos patienter, som tidligere var behandlet med autolog knoglemarvstransplantation var 78 % *versus* 43 % hos patienter uden autolog knoglemarvstransplantation. Hverken alder, køn, lymfomgrad, initial diagnose, tilstedeværelse eller fravær af udbredt sygdom, normal eller høj LD, eller tilstedeværelse af ekstranodal sygdom havde statistisk signifikant effekt (Fisher's exact test) på responset på rituximab. Der blev set en statistisk signifikant korrelation mellem responsrate og involvering af knoglemarven. 40 % af patienterne med involvering af knoglemarven responderede sammenlignet med 59 % af patienterne uden involvering af knoglemarven ($p=0,0186$). Dette fund kunne ikke bekræftes af en trinvis logistisk regressionsanalyse i hvilken følgende faktorer blev identificeret som prognostiske faktorer: histologisk type, bcl-2 positivitet ved *baseline*, resistens overfor sidste kemoterapi og udbredt sygdom.

Induktionsbehandling, 1 dosis ugentligt til i alt 8 doser

I et enkelt-arms multicenterstudie fik 37 patienter med recidiveret eller kemoterapi-resistent lavmalignt eller follikulært B-celle NHL 375 mg/m² rituximab som intravenøs infusion ugentligt i otte doser. Den samlede responsrate var 57 % (95 % konfidensinterval: 41 % - 73 %; CR 14 % og PR 43 %) med en median tid indtil progression, for responderende patienter, på 19,4 måneder (interval: 5,3-38,9 måneder).

Induktionsbehandling, udbredt sygdom, 1 dosis ugentligt til i alt 4 doser

I data sammenlagt fra tre studier fik 39 patienter med recidiveret eller kemoterapi-resistent, udbredt sygdom (enkeltlæsion \geq 10 cm i diameter), lavmalignt eller follikulært B-celle NHL 375 mg/m² rituximab som intravenøs infusion ugentligt i fire doser. Den samlede responsrate var 36 % (95 % konfidensinterval: 21 % - 51 %; CR 3 % og PR 33 %) med en median tid indtil progression, for responderende patienter, på 9,6 måneder (interval: 4,5- 26,8 måneder).

Genbehandling, 1 dosis ugentligt til i alt 4 doser

I et enkelt-arms multicenterstudie blev 58 patienter med recidiveret eller kemoterapi-resistent lavmalignt eller follikulært B-celle NHL, som havde opnået et objektivt klinisk respons efter en tidligere serie med rituximab, genbehandlet med 375 mg/m² rituximab som intravenøs infusion ugentligt i fire doser. Tre patienter havde fået 2 serier med rituximab før inklusion og fik således den tredje serie i studiet. To patienter blev genbehandlet to gange under studiet. Den samlede responsrate for de 60 genbehandlinger i studiet var 38 % (95 % konfidensinterval: 26 % - 51 %, CR 10 % og PR 28 %) med en median tid indtil progression, for responderende patienter, på 17,8 måneder (interval: 5,4 måneder - 26,6 måneder). Det svarer til, hvad der blev opnået efter den første serie med rituximab (12,4 måneder).

Induktionsbehandling i kombination med kemoterapi

I et åbent, randomiseret studie blev 322 tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom randomiseret til enten CVP-kemoterapi (cyklophosphamid 750 mg/m², vincristin 1,4 mg/m² op til maksimalt 2 mg på dag 1 og prednisolon 40 mg/m² på dag 1-5) hver 3. uge i 8 serier eller til rituximab 375 mg/m² i kombination med CVP (R-CVP). Rituximab blev administreret på første dag af hver behandlingsserie. I alt 321 patienter fik behandling (162 patienter fik R-CVP og 159 fik CVP) og blev analyseret for effekt. Den mediane opfølgningstid for patienterne var 53 måneder. R-CVP var signifikant bedre end CVP mht. det primære endepunkt, tid til behandlingssvigt (27 måneder *versus* 6,6 måneder), $p < 0,0001$, log rank test). Andelen af patienter med tumorrespons (CR, Cru, PR) var signifikant højere ($p < 0,0001$ chi square test) i R-CVP-gruppen (80,9 %) end i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP forlængede signifikant tiden til sygdomsprogression eller død, sammenlignet med CVP; 33,6 måneder i forhold til 14,7 måneder ($p < 0,0001$, log-rank test). Den mediane responsvarighed var 37,7 måneder i R-CVP-gruppen, og den var 13,5 måneder i CVP-gruppen ($p < 0,0001$), log rank test).

Forskellen i den samlede overlevelse viste en stærk klinisk forskel ($p=0,029$, log rank test stratificeret ved center): overlevelseshastigheder på 53 måneder var 80,9 % for patienter i R-CVP-gruppen i forhold til 71,1 % for patienter i CVP-gruppen.

Resultaterne fra tre andre randomiserede studier, hvor rituximab blev anvendt i kombination med andre kemoterapibehandlinger end CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α), har også vist signifikante forbedringer i responsrater, tidsafhængige parametre samt samlet overlevelse. Nøgleresultater fra alle fire studier er opsummeret i tabel 8.

Tabel 8 Opsummering af nøgleresultater fra fire fase-III-randomiserede studier, der evaluerer fordelene ved rituximab med forskellige kemoterapibehandlinger ved follikulært lymfom

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

EFS – Hændelsesfri overlevelse

TTP – Tid til progression eller død

PFS – Progressionsfri overlevelse

TTF – Tid til behandlingssvigt

OS rates – Overlevelsesserater ved analysetiden

Vedligeholdelsesbehandling

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

I et prospektivt, ublindt, internationalt, multicenter fase III-studie fik 1.193 patienter med tidligere ubehandlet, fremskredent follikulært lymfom induktionsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44) efter investigators valg. I alt 1.078 patienter responderede på induktionsbehandling, hvoraf 1.018 blev randomiseret til rituximab vedligeholdelsesbehandling (n = 505) eller observation (n = 513). De to behandlingsgrupper var velbalancerede i forhold til *baseline*-karakteristika og sygdomsstatus. Rituximab-vedligeholdelsesbehandling bestod af en enkelt rituximab-infusion på 375 mg/m² legemsoverfladeareal hver 2. måned indtil sygdomsprogression eller i maksimalt 2 år.

De præ-specificerede primære analyser blev udført med en median observationstid på 25 måneder fra randomisering. Vedligeholdelsesbehandling med rituximab resulterede i en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af det primære endepunkt investigatorbedømt progressionsfri overlevelse, sammenlignet med observation hos patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom (tabel 9).

Signifikant fordel af vedligeholdelsesbehandling med rituximab blev også set for de sekundære effektmål; hændelsesfri overlevelse (EFS), tid til næste anti-lymfom-behandling (TNLT), tid til næste kemoterapibehandling (TNCT) og samlet responsrate (ORR) i den primære analyse (tabel 9).

Resultaterne af forlænget opfølgning af patienterne i studiet (median observationstid 9 år) bekræftede langtidseffekterne af rituximab-vedligeholdelsesbehandling i forhold til progressionsfri overlevelse, hændelsesfri overlevelse, tid til næste anti-lymfom-behandling og tid til næste kemoterapibehandling (tabel 9).

Tabel 9 Oversigt over effektdata for rituximab-vedligeholdelsesbehandling *versus* observation ved den protokol definerede primær analyse og efter 9 års median opfølgningstid (final analyse)

	Primær analyse (median opfølgning: 25 måneder)		Final analyse (median opfølgning: 9,0 år)	
	Observation N=513	Rituximab N=505	Observation N=513	Rituximab N=505
Primært effektmål				
Progressionsfri overlevelse (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
risiko reduktion	50%		39%	
Sekondært effektmål				
Samlet overlevelse (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-værdi	0,7246		0,7948	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risiko reduktion	11%		-6%	
Hændelsesfri overlevelse (median)	38 måneder	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
risiko reduktion	46%		36%	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 år	NR
log-rank p-værdi	0,0003		<0,0001	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
risiko reduktion	39%		34%	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-værdi	0,0011		0,0004	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
risiko reduktion	40%		39%	
Samlet respons rate*	55%	74%	61%	79%
chi-i-anden-test p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>odds ratio</i> (95% KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Komplet respons (CR/CRu) rate*	48%	67%	53%	67%
chi-i-anden-test p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>odds ratio</i> (95% KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* Ved udgangen af vedligeholdelse/observation: resultaterne fra den finale analyse er baseret på en median observationstid på 73 måneder.

KI: konfidensinterval; TNLT: Tid til næste anti-lymfom-behandling; TNCT: Tid til næste kemoterapibehandling; NR: Ikke opnået ved det kliniske skæringstidspunkt.

Rituximab-vedligeholdelsesbehandling gav konsekvent fordel i alle testede prædefinerede undergrupper: Køn (mand, kvinde), alder (< 60 år, ≥ 60 år), FLIPI-score (≤1, 2 eller ≥3), induktionsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) og uanset kvaliteten af respons på induktionsbehandling (CR, CRu eller PR). Eksplorative analyser af fordelene ved vedligeholdelsesbehandling viste en mindre udtalt effekt hos ældre patienter (> 70 år), dog var stikprøvestørrelserne små.

Recidiveret/ refraktært follikulært lymfom

I et prospektivt, ublindt, internationalt, multicenter fase III-studie, blev 465 patienter med recidiveret/ refraktært follikulært lymfom i første omgang randomiseret til induktionsbehandling med enten CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; n=231) eller rituximab plus CHOP (R-CHOP, n=234). De to behandlingsgrupper var ligeligt fordelt med hensyn til *baseline*-karakteristika og sygdomsstatus. De i alt 334 patienter, der opnåede komplet eller partiel remission efter

induktionsbehandlingen, blev efterfølgende randomiseret til rituximab-vedligeholdelsesbehandling (n=167) eller observation (n=167). Rituximab-vedligeholdelsesbehandling bestod af en enkelt infusion med rituximab på 375 mg/m² legemsoverflade administreret hver tredje måned indtil sygdomsprogression eller i en periode på højst to år.

Den endelige effektanalyse inkluderede alle patienter randomiseret til begge dele af studiet. Efter en median observationstid på 31 måneder for patienter randomiseret til induktionsfasen forbedrede R-CHOP signifikant udfaldet af recidiveret/ refraktært follikulært lymfom i sammenligning med CHOP (se tabel 10).

Tabel 10 Induktionsfase: Oversigt over effektdata for CHOP versus R-CHOP (31 måneders median observationstid)

	CHOP	R-CHOP	p-værdi	Risikoreduktion ¹⁾
Primært effektmål				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Estimeret beregnet ved *hazard ratio*

²⁾ Seneste tumorrespons bedømt af investigator. Den "primære" statistiske undersøgelse af "respons" var test for trend af CR versus PR versus ingen respons (p< 0,0001).

Forkortelser: NA, ikke tilgængelig; ORR: samlet responsrate; CR: fuldstændigt respons; PR: partielt respons.

For patienter randomiseret til vedligeholdelsesdelen af studiet var den mediane observationstid 28 måneder fra vedligeholdelsesrandomiseringen. Vedligeholdelsesbehandling med rituximab gav en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af det primære endpoint, PFS (tiden fra vedligeholdelsesrandomiseringen til relaps, sygdomsprogression eller død) sammenlignet med observation alene (p< 0,0001 log rank test). Den mediane PFS var 42,2 måneder i rituximab-vedligeholdelsesarmen sammenlignet med 14,3 måneder i observationsarmen. Ved anvendelse af Cox regressionsanalyse var risiko for forekomst af progressiv sygdom eller død reduceret med 61 % med rituximab-vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med observation (95 % konfidensinterval: 45 %-72 %). Kaplan-Meier estimeret sandsynlighed for progressionsfrihed ved 12 måneder var 78 % i rituximab-vedligeholdelsesgruppen mod 57 % i observationsgruppen. En analyse af den samlede overlevelse bekræftede den signifikante fordel af rituximab-vedligeholdelse fremfor observation (p=0,0039 log-rank test). Rituximab-vedligeholdelsesbehandling reducerede risikoen for død med 56 % (95 % konfidensinterval: 22 %-75 %).

Tabel 11 Vedligeholdelsesfase: Oversigt over effektdata for rituximab versus observation (28 måneders median observationstid)

Effektparametre	Kaplan-Meier estimat af den mediane periode til hændelse (måneder)			Risiko-reduktion
	Observation (N = 167)	Rituximab (N=167)	Log-rank p-værdi	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Samlet overlevelse	NR	NR	0,0039	56 %
Varighed til ny lymfombehandling	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Sygdomsfri overlevelse ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analyse af undergrupper PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: ikke opnået; a: kun gældende for patienter, der opnåede fuldstændigt respons

Fordelen ved rituximab-vedligeholdelsesbehandling blev bekræftet af alle undergruppeanalyser, uafhængigt af induktionsbehandlingen (CHOP eller R-CHOP) eller graden af respons på induktionsbehandlingen (CR eller PR) (tabel 11). Rituximab-vedligeholdelsesbehandling forlængede signifikant den mediane PFS hos patienter, der responderede på CHOP-induktionsbehandling (median PFS 37,5 måneder *versus* 11,6 måneder, $p < 0,0001$) såvel som hos dem, der responderede på R-CHOP induktionsbehandling (median PFS 51,9 måneder *versus* 22,1 måneder, $p = 0,0071$). Selvom undergrupperne var små gav rituximab-vedligeholdelsesbehandling en signifikant fordel i form af samlet overlevelse både for patienter, der responderede på CHOP og for patienter, der responderede på R-CHOP, dog er længere opfølgning nødvendig for at bekræfte denne observation.

Diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom hos voksne

I et åbent, randomiseret studie fik 399 tidligere ubehandlede, ældre patienter (60 – 80 år) med diffust storcellet B-celle lymfom standard-CHOP kemoterapi (cyklofosfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² op til maksimalt 2 mg på dag 1 og prednison 40 mg/m² på dag 1-5) hver 3. uge i 8 serier eller rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab blev givet på den første dag i en behandlingsserie.

Denne endelige effektanalyse inkluderede alle randomiserede patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) og den mediane opfølgningsperiode var ca. 31 måneder. De to behandlingsgrupper var godt afbalanceret i forhold til *baseline* karakteristik og sygdomsstatus. Den endelige analyse bekræftede, at R-CHOP behandlingen var forbundet med klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af længden af den progressionsfrie overlevelse (de primære effektparametre var død, relaps, forværring af lymfomet eller påbegyndelse af ny antilymfombehandling) ($p = 0,0001$). Et Kaplan-Meier estimat af den gennemsnitlige længde af den progressionsfrie overlevelse var 35 måneder for R-CHOP armen sammenlignet med 13 måneder for CHOP armen. Dette repræsenterer en risikoreduktion på 41 %.

Estimaterne ved 24 måneders overlevelse var 68,2 % i R-CHOP armen sammenlignet med 57,4 % i CHOP armen. En efterfølgende analyse af længden af overlevelsen, udført med en median opfølgingsperiode på 60 måneder, bekræftede fordelene ved R-CHOP behandlingen i forhold til CHOP behandlingen ($p=0,0071$), hvilket svarer til en risikoreduktion på 32 %.

Analysen af alle sekundære parametre (responsrate, progressionsfri overlevelse, sygdomsfri overlevelse, varighed af respons) bekræftede behandlingseffekten af R-CHOP i forhold til CHOP. Den samlede responsrate efter behandlingsserie 8 var 76,2 % i R-CHOP gruppen sammenlignet med 62,4 % i CHOP gruppen ($p=0,0028$). Risikoen for sygdomsprogression blev reduceret med 46 % og risikoen for relaps med 51 %. I alle patientundergrupper (køn, alder, aldersjusteret IPI, Ann Arbor stadie, ECOG, β_2 -mikroglobulin, LD, albumin, B-symptomer, udbredt sygdom, ekstranodale lymfomer, knoglemarvspåvirkning) var risikorationen for hændelsesfri overlevelse og samlet overlevelse (R-CHOP sammenlignet med CHOP) mindre end henholdsvis 0,83 og 0,95. R-CHOP var associeret med bedre udfald for både høj- og lavrisikopatienter i forhold til aldersjusteret IPI.

Kliniske laboratoriefund

Hos 67 patienter, der blev vurderet for humant anti-mus antistof (HAMA), fandtes intet respons. Af 356 patienter, der blev vurderet for anti-lægemedel antistof (ADA), var 1,1 % (4 patienter) positive.

Kronisk lymfatisk leukæmi

I to åbne, randomiserede studier blev 817 tidligere ubehandlede patienter og 552 patienter med relaps/refraktær CLL randomiseret til enten FC-kemoterapi (fludarabin 25 mg/m², cyclophosphamid 250 mg/m², på dag 1-3) hver 4. uge i 6 serier eller rituximab i kombination med FC (R-FC). Rituximab blev givet i en dosis på 375 mg/m² i første serie en dag før kemoterapi og i en dosis på 500 mg/m² på dag 1 i hver af de efterfølgende behandlingsserier. Patienter blev ekskluderet fra relaps/refraktær CLL-studiet, hvis de tidligere havde været behandlet med monoclonale antistoffer, eller hvis de var refraktære (defineret som manglende evne til at opnå partiel remission i mindst 6 måneder) over for fludarabin eller enhver anden nukleosidanalogue. I alt blev 810 patienter (403 R-FC, 407 FC) i 1. linje-studiet (tabel 12a og tabel 12b) og 552 patienter (276 R-FC, 276 FC) i relaps/refraktær studiet (tabel 13) analyseret for effekt.

Efter en median observationstid på 48,1 måneder i 1. linje-studiet var medianen for progressionsfri overlevelse 55 måneder i R-FC-gruppen og 33 måneder i FC-gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test). Analyse af samlet overlevelse viste fortsat en signifikant fordel ved R-FC-behandling i forhold til FC-kemoterapi ($p=0,0319$, log-rank test) (tabel 12a). Fordelen med hensyn til PFS blev konsistent observeret i de fleste patientgrupper, som blev analyseret i forhold til sygdomsrisikoen ved *baseline* (dvs. Binet stadium A-C) (tabel 12b).

Tabel 12a Førstelinjebehandling af kronisk lymfatisk leukæmi – sammenfatning af resultaterne for effekt for rituximab plus FC *versus* FC alene - median observationstid: 48,1 måneder

Effektparameter	Kaplan-Meier-estimat for den mediane tid til hændelsen (måneder)			Risiko-reduktion
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-rank p-værdi	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Samlet overlevelse	NR	NR	0,0319	27 %
Hændelsesfri overlevelse	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Responstrate (CR, nPR eller PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-rater	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Responsvarighed*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Sygdomsfri overlevelse (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid indtil ny behandling	47,2.	69,7	< 0,0001	42 %

Responstrate og CR-rater er analyseret med χ^2 -test. NR: ikke nået; n.a.: ikke relevant

*: gælder kun for patienter, som opnåede CR, nPR eller PR

** : gælder kun for patienter, som opnåede CR

**Tabel 12b Førstelinjebehandling af kronisk lymfatisk leukæmi
Hazard ratioer for progressionsfri overlevelse efter Binet stadium (ITT) - median observationstid: 48,1 måneder**

Progressionsfri overlevelse (PFS)	Antal patienter		Hazard ratio (95% CI)	p-værdi (Wald test, ikke justeret)
	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)

CI: Konfidensinterval

I relaps/refraktær-studiet var medianen for progressionsfri overlevelse (det primære endepunkt) 30,6 måneder i R-FC-gruppen og 20,6 måneder i FC-gruppen (p=0,0002, log-rank test). I forhold til sygdomsrisikoen ved *baseline* blev der observeret en fordel i form af PFS i næsten alle patientundergrupper, som blev analyseret. En lille men ikke signifikant forbedring for den samlede overlevelse blev rapporteret i R-FC-armen i forhold til FC-armen.

Tabel 13 Behandling af relapsed/refraktær kronisk lymfatisk leukæmi - sammenfatning af resultaterne for effekt for rituximab plus FC *versus* FC alene (median observationstid: 25,3 måneder)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat for den mediane tid til hændelsen (måneder)			Risiko-reduktion
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-rank p værdi	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Samlet overlevelse	51,9	NR	0,2874	17 %
Hændelsesfri overlevelse	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responstrate (CR, nPR eller PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR-rater	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Responsvarighed*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sygdomsfri overlevelse (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid indtil ny CLL-behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Responstrate og CR-rater er analyseret med χ^2 -test.

NR: ikke nået; n.a.: ikke relevant

*: gælder kun for patienter, som opnåede CR, nPR eller PR

** : gælder kun for patienter, som opnåede CR

Resultater fra andre støttende studier, som anvendte rituximab i kombination med andre kemoterapiregimer (herunder CHOP, FCM, PC og PCM, bendamustin og cladribin) til behandling af tidligere ubehandlede og/eller relaps/refraktære CLL-patienter, har også vist høje totale responstrater med fordele i form af PFS-rater om end med moderat højere toksicitet (specielt myelotoksicitet). Disse studier understøtter anvendelse af rituximab sammen med enhver kemoterapi.

Data fra omtrent 180 patienter, som tidligere var behandlet med rituximab, viste klinisk fordel (inklusive CR) og understøtter genbehandling med rituximab.

Pædiatrisk population

Der er udført et åbent, randomiseret multicenterstudie, hvor LMB-kemoterapi (kortikosteroider, vincristin, cyclophosphamid, høj-dosis methotrexat, cytarabin, doxorubicin, etoposide og trestofsbehandling [methotrexat/cytarabin/kortikosteroid] intratekal behandling) blev givet alene eller i kombination med rituximab til pædiatriske patienter med tidligere ubehandlet CD20 positivt DLBCL/BL/B-ALL/BLL i fremskredent sygdomsstadie. Fremskredent sygdomsstadie er defineret som stadie III med forhøjet LDH niveau ("B-høj"), [LDH > to gange den institutionelle øvre grænse for normalværdier for voksne (> Nx2)] eller ethvert stadie IV eller BAL. Patienterne blev randomiserede til enten LMB-kemoterapi eller seks intravenøse infusioner rituximab i doser på 375 mg/m² legemsoverfladeareal i kombination med LMB-kemoterapi (to i løbet af hver af de to induktionsbehandlinger og én i løbet af hver af de to konsolideringsbehandlinger) i henhold til LMB-behandlingsplanen. Ialt 328 randomiserede patienter var inkluderet i effektanalysen, hvor én patient under 3 år modtog rituximab i kombination med LMB-kemoterapi.

De to behandlingsarme, LMB (LMB-kemoterapi) og R-LMB (LMB-kemoterapi med rituximab), var godt afbalancerede i forhold til *baseline* karakteristika. Patienternes median alder var henholdsvis 7 og 8 år i LMB-armen og R-LMB-armen. Omtrent halvdelen af patienterne var i gruppe B (50,6% i LMB-armen og 49,4% i R-LMB-armen), 39,6% i gruppe C1 i begge arme, og henholdsvis 9,8% og 11,0% var i gruppe C3 i LMB- og R-LMB-armen. Baseret på Murphy stadieinddeling var de fleste patienter

enten BL stadie III (45,7% i LMB-armen og 43,3% i R-LMB-armen) eller B-ALL, CNS negative (21,3% i LMB-armen og 24,4% i R-LMB-armen). Mindre end halvdelen af patienterne (45,1% i begge arme) havde knoglemarvspåvirkning, og de fleste patienter (72,6% i LMB-armen og 73,2% i R-LMB-armen) havde ingen påvirkning af CNS. Det primære effektendepunkt var EFS, hvor en hændelse var defineret som forekomst af progressiv sygdom, relaps, sekundær malignitet, dødsfald med enhver årsag eller ingen respons påvist ved detektion af levende celler i overskud efter den anden CYVE behandling, hvad end, der forekommer først. De sekundære effektendepunkter var OS og fuldstændig remission.

Ved den præ-specificerede interimanalyse med ca. 1 års median opfølgningstid blev der observeret klinisk relevante forbedringer af det primære EFS-endepunkt med et 1-års estimat af raten på 94,2% (95% konfidensinterval, 88,5% - 97,2%) i R-LMB-armen *versus* 81,5% (95% konfidensinterval, 73,0% - 87,8%) i LMB-armen, og justeret Cox *hazard ratio* (HR) på 0,33 (95% konfidensinterval, 0,14 – 0,79). I henhold til anbefalinger fra IDMC (den uafhængige datamonitorerings-komité) baseret på dette resultat, blev randomiseringen stoppet, og patienterne i LMB-armen fik lov til at skifte over til behandling med rituximab.

Den primære effektanalyse blev udført på 328 randomiserede patienter med en median opfølgningstid på 3,1 år. Resultaterne er beskrevet i tabel 14.

Tabel 14: Oversigt over primære effektdata (ITT populationen)

Analyse	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 hændelser	10 hændelser
	En-sidet log-rank test, p-værdi 0,0006	
	Justeret Cox HR 0,32 (90% konfidensinterval: 0,17; 0,58)	
3-års EFS rater	82,3% (95% konfidensinterval: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% konfidensinterval: 89,1%; 96,7%)
OS	20 dødsfald	8 dødsfald
	En-sidet log-rank test, p-værdi 0.0061	
	Justeret Cox model HR 0,36 (95% konfidensinterval: 0,16; 0,81)	
3-års OS rater	87,3% (95% konfidensinterval: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% konfidensinterval: 90,5%; 97,5%)
CR rate	93,6% (95% konfidensinterval: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% konfidensinterval: 88,8%; 97,2%)

Forkortelser: EFS: Hændelsesfri overlevelse; OS = Samlet overlevelse; CR = Fuldstændig remission

Den primære effektanalyse viste en EFS fordel ved at tilføje rituximab til LMB-kemoterapi i forhold til LMB-kemoterapi alene, med en EFS HR på 0,32 (90% konfidensinterval, 0,17 – 0,58) ved en Cox regressionsanalyse, som justerer for national gruppe, histologi og terapeutisk gruppe. Medens der ikke blev observeret nogen større forskelle i antallet af patienter, der opnåede CR mellem de to behandlingsgrupper, er fordelene ved at tilføje rituximab til LMB-kemoterapi også blevet vist i de sekundære OS endepunkter med en OS HR på 0,36 (95% konfidensinterval, 0,16 – 0,81).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rituximab i alle undergrupper af den pædiatriske population med follikulært lymfom og CLL og i den pædiatriske population fra fødsel til < 6 måneder med CD20 positivt diffust storcellet B-celle

lymfom. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse. (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Kliniske erfaringer ved reumatoid artrit

Effekt og sikkerhed af rituximab til lindring af symptomer og kliniske fund ved reumatoid artrit hos patienter med et utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmere blev vist i et pivotalt, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, multicenterstudie (studie 1).

Studie 1 evaluerede 517 patienter, som havde utilstrækkeligt respons eller intolerans over for behandling med en eller flere TNF-hæmmere. Kvalificerede patienter havde aktiv reumatoid artrit diagnosticeret ifølge kriterierne fra American College of Rheumatology (ACR). Rituximab blev administreret som to i.v.-infusioner med et interval på 15 dage. Patienterne fik 2 x 1.000 mg intravenøs infusion af rituximab eller placebo i kombination med MTX. Alle patienter fik samtidig 60 mg oral prednison på dag 2 til 7 og 30 mg på dag 8 til 14 efter den første infusion. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede et ACR20-respons ved uge 24. Patienterne blev fulgt efter uge 24 for langtidsendepunkter, inklusive en radiologisk vurdering i uge 56 og i uge 104. I løbet af perioden mellem uge 24 og uge 56 blev 81 % af de oprindelige placebopatienter behandlet med rituximab. Dette skete i forbindelse med en åben protokol ved forlængelse af studiet.

Studier med rituximab til patienter med tidlig reumatoid artrit (patienter, som ikke tidligere havde været behandlet med methotrexat, og patienter, som havde et utilstrækkeligt respons på methotrexat, men som endnu ikke var behandlet med TNF-alfa hæmmere) har nået deres primære endepunkt. Rituximab er ikke indiceret til disse patienter, da sikkerhedsdata for langvarig rituximab-behandling er utilstrækkelig, specielt angående risikoen for udvikling af maligniteter og PML.

Resultat for sygdomsaktivitet

Rituximab i kombination med methotrexat øgede signifikant andelen af patienter, der opnåede mindst 20 % forbedring i ACR-score, sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat alene (tabel 15). På tværs af alle udviklingsstudier var udbyttet af behandlingen sammenlignelig hos patienterne uafhængigt af alder, køn, legemsoverfladeareal, race, antal tidligere behandlinger eller sygdomsstatus.

Klinisk og statistisk signifikante forbedringer sås også på alle individuelle komponenter af ACR respons (antal ømme og hævede led, patientens og lægens overordnede bedømmelse, funktionsindeks score (HAQ), smerteevaluering og C-reaktivt protein (mg/dl)).

Tabel 15 Resultater for klinisk respons ved det primære endepunkt i studie 1 (ITT populationen)

	Resultat†	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1.000 mg)
Studie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)*
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)*
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)*
	EULAR respons (god/moderat)	44 (22 %)	193 (65 %)
	Gennemsnits- ændring i DAS	-0,34	-1,83***

† resultat ved uge 24

Signifikant forskel fra placebo + MTX ved det primære tidspunkt: ***p ≤ 0,0001

I alle studier havde patienter behandlet med rituximab i kombination med methotrexat en signifikant større reduktion i sygdomsaktivitetsscore (DAS28) end patienter behandlet med methotrexat alene

(tabel 15). Ligeledes blev et godt til moderat European League Against Rheumatism (EULAR) respons i alle studier opnået af signifikant flere patienter behandlet med rituximab og methotrexat sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat alene (tabel 15).

Radiologisk respons

Strukturel ledske blev vurderet radiologisk og udtrykt som ændring i modificeret Total Sharp Score (mTSS) og dets bestanddele erosionscore og score for ledspalteforsnævring.

Studie 1 blev udført med patienter, som havde haft utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for en eller flere behandlinger med TNF-hæmmere. Patienter, som fik rituximab i kombination med methotrexat, udviste i uge 56 signifikant mindre radiologisk progression end patienter, der i starten udelukkende havde fået methotrexat. Af de patienter, der i starten udelukkende fik methotrexat, fik 81 % rituximab enten som rescue-behandling i ugerne 16-24 eller i forlængelsen af studiet inden uge 56. En højere andel af de patienter, der havde fået rituximab/MTX fra starten, havde ingen erosionsprogression i løbet af de 56 uger (tabel 16).

Tabel 16 Radiologiske resultater ved 1 år i studie 1 (mITT population)

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 × 1.000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i> :		
Modificeret Total Sharp Score	2,30	1,01*
Erosionscore	1,32	0,60*
Score for ledspalteforsnævring	0,98	0,41**
Andel af patienter uden radiologisk forandring	46 %	53 %, NS
Andel af patienter uden erosionsforandringer	52 %	60 %, NS

150 patienter, som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX i studie 1, fik mindst en behandlingsserie af rituximab + MTX ved 1 år

* p < 0,05, ** p < 0,001. Forkortelser: NS = ikke signifikant

Hæmning af hastigheden af ledskeprogression blev også observeret i længere tid. Radiologisk analyse efter 2 år i studie 1 viste signifikant reduceret progression af strukturel ledske hos patienter, som fik rituximab i kombination med methotrexat, sammenlignet med patienter, som fik methotrexat alene og viste også en signifikant højere andel af patienter uden ledskeprogression over en periode på 2 år.

Resultater for fysisk funktion og livskvalitet

Signifikant reduktion i funktionsindeks (HAQ-DI) og træthedsscore (FACIT-Fatigue) blev observeret hos patienter, der blev behandlet med rituximab, sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat alene. Andelen af patienter behandlet med rituximab, som viste minimal klinisk relevant ændring (MCID) i HAQ-DI (defineret som et fald i individuel total score på > 0,22) var også højere end hos patienter, som fik methotrexat alene (tabel 17).

Signifikant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet blev også vist med signifikant forbedring i både den fysiske helbredsscore (PHS) og den mentale helbredsscore (MHS) i SF-36. Derudover opnåede en signifikant højere andel af patienterne MCIDs for disse scores (tabel 17).

Tabel 17 Resultater for fysisk funktion og livskvalitet ved uge 24 i studie 1

Resultat†	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1.000 mg)
	n=201	n=298
Gennemsnitsændring i HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Gennemsnitsændring i FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Gennemsnitsændring i SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Gennemsnitsændring i SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Resultat ved uge 24

Signifikant forskel fra placebo ved det primære tidspunkt: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Effekt hos autoantistof (RF og/eller anti-CCP) seropositive patienter

Patienter, som er seropositive for reumafaktor (RF) og/eller antistoffer mod cyklisk citrullinerede peptider (anti-CCP), og som blev behandlet med rituximab i kombination med methotrexat, viste et øget respons sammenlignet med patienter, som var negative for begge.

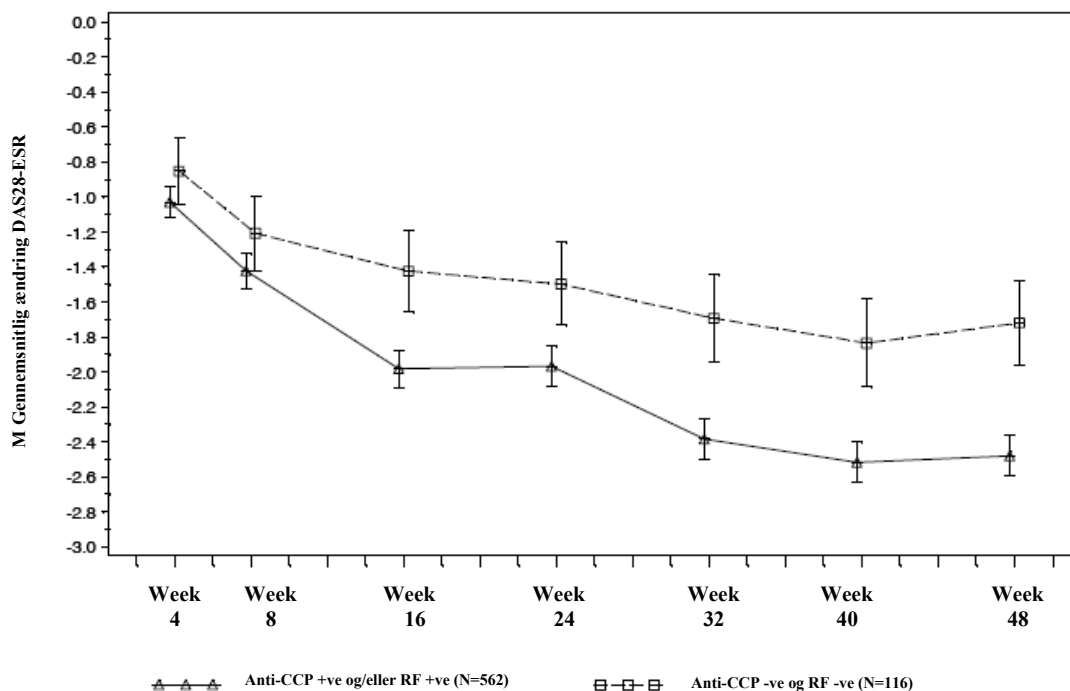
Resultater for effekt hos patienter behandlet med rituximab, blev analyseret på basis af autoantistof – status forud for påbegyndt behandling. Ved uge 24 havde patienter, som ved *baseline* var seropositive for RF og/eller anti-CCP, en signifikant øget sandsynlighed for at opnå ACR20- og ACR50-repons sammenlignet med seronegative patienter ($p=0,0312$ og $p=0,0096$) (tabel 18). Disse resultater blev gentaget ved uge 48, hvor autoantistof-seropositivitet også signifikant øgede sandsynligheden for at opnå ACR70. Ved uge 48 var det 2-3 gange mere sandsynligt for seropositive patienter at opnå ACR-respons sammenlignet med seronegative patienter. Seropositive patienter havde desuden et signifikant større fald i DAS28-ESR sammenlignet med seronegative patienter (figur 1).

Tabel 18 Sammenfatning af effekt baseret på autoantistof-status ved *baseline*

	Uge 24		Uge 48	
	Seropositive (n=514)	Seronegative (n=106)	Seropositive (n=506)	Seronegative (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR-respons (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Gennemsnitsændring	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72
DAS28-ESR				

Signifikante niveauer var defineret som * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

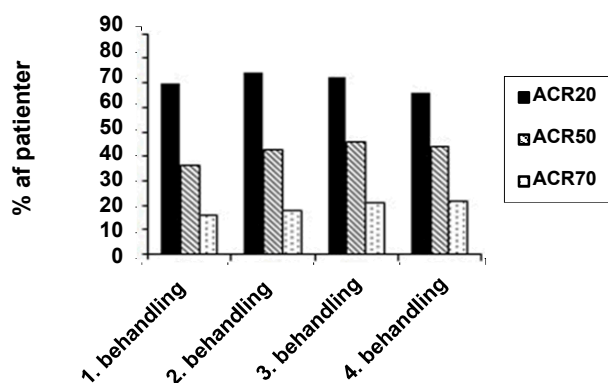
Figur 1: Ændring fra DAS28-ESR-baseline baseret på autoantistof-status ved baseline



Langvarig effekt ved gentagne behandlingsserier

Gentagne behandlingsserier med rituximab i kombination med methotrexat resulterede i vedvarende forbedringer af kliniske symptomer på RA angivet ved ACR- DAS28-ESR- og EULAR-respons. Forbedringerne var tydelige for alle patientpopulationer, som blev undersøgt (figur 2). Der blev observeret vedvarende forbedring af fysisk funktion angivet ved HAQ-DI-score og andelen af patienter, som opnåede MCID for HAQ-DI.

Figur 2: ACR-respons for fire behandlingsserier (24 uger efter hver behandlingsserie (indenfor patient og besøg)) hos patienter med et utilstrækkeligt respons over for TNF-hæmmere (n=146)



Kliniske laboratorieresultater

Samlet blev 392/3.095 (12,7 %) af patienterne med reumatoid artrit testet positive for ADA i kliniske studier efter behandling med rituximab. Udviklingen af ADA var ikke forbundet med klinisk forværring eller øget risiko for reaktioner ved efterfølgende infusioner hos hovedparten af disse patienter. Forekomst af ADA kan være forbundet med forværring af infusions- eller allergiske reaktioner efter den anden infusion ved efterfølgende behandlingsserier.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rituximab i alle undergrupper af den pædiatriske population med autoimmun artrit (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Klinisk erfaring ved granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA)

Induktion af remission hos voksne

I GPA/MPA studie 1 blev i alt 197 patienter i alderen 15 år og derover med svær, aktiv GPA (75%) og MPA (24%) blev inkluderet og behandlet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, non-inferioritets-multicenterstudie med aktiv kontrolgruppe.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til daglig behandling med cyclophosphamid oralt (2 mg/kg/dag) i 3-6 måneder eller rituximab (375 mg/m²) én gang ugentligt i 4 uger. Alle patienter i cyclophosphamid-armen fik vedligeholdelsesbehandling med azathioprin under opfølgningen. I begge arme fik patienterne intravenøs pulsbehandling med 1000 mg methylprednisolon (eller andet glukokortikoid i ækvivalent dosis) pr. dag i 1-3 dage efterfulgt af oral prednison (1 mg/kg/dag, dog højst 80 mg/dag). Nedtitring af prednison skulle være gennemført 6 måneder efter start af studiebehandling.

Det primære effektmål var opnåelse af fuldstændig remission ved måned 6, defineret som en BVAS/WG-score (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) på 0 og ophørt glukokortikoidbehandling. Den præspecificerede non-inferioritetsmargin for behandlingsforskel var 20%. Studiet viste non-inferioritet af rituximabi forhold til cyclophosphamid med hensyn til fuldstændig remission (CR) ved måned 6 (tabel 19).

Der blev observeret effekt både hos nyligt diagnosticerede patienter og hos patienter med recidiverende sygdom (tabel 20).

Tabel 19 Procentdel af voksne patienter, der opnåede fuldstændig remission ved måned 6 (ITT-population*)

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamid (n = 98)	Behandlingsforskel (Rituximab- cyclophosphamid)
Forekomst	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b konfidensinterval (-3,2%; 24,3%) ^a
<small>*Værst tænkelige ekstrapolering a Der blev vist non-inferioritet, idet den nedre grænse (-3,2%) var højere end den forud fastsatte non-inferioritetsmargin (-20%). b Konfidensintervallet på 95,1% afspejler et yderligere 0,001 alfa for at tage højde for en interim-effektanalyse.</small>			

Tabel 20 Fuldstændig remission ved måned 6 opgjort efter sygdomsstatus

	Rituximab	Cyclophosphamid	Forskel (konfidensinterval 95%)
Alle patienter	n=99	n=98	
Nyligt diagnosticerede	n=48	n=48	
Patienter med recidiv	n=51	n=50	
Fuldstændig remission			
Alle patienter	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Nyligt diagnosticerede	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6; 15,3)
Patienter med recidiv	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

For de patienter, hvor der mangler data, ekstrapoleres ud fra det værste tænkelige scenarie.

Fuldstændig remission ved måned 12 og 18

I rituximab-gruppen opnåede 48% af patienterne fuldstændig remission ved måned 12, og 39% af patienterne opnåede fuldstændig remission ved måned 18. I gruppen af patienter behandlet med cyclophosphamid (efterfulgt af azathioprin med henblik på opretholdelse af fuldstændig remission) opnåede 39% af patienterne fuldstændig remission ved måned 12 og 33% af patienterne fuldstændig remission ved måned 18. Fra måned 12 til måned 18 observeredes 8 tilfælde af relaps i rituximab-gruppen sammenlignet med 4 i cyclophosphamid-gruppen.

Laboratoriefund

I alt 23/99 (23%) af de rituximab-behandlede patienter i studiet med induktion af remission blev testet positive for ADA ved måned 18. Ingen af de 99 rituximab-behandlede patienter var ADA-positive ved screening. Der var ingen tilsyneladende tendens eller negativ påvirkning af tilstedeværelsen af ADA på sikkerheden eller effekten i studiet med induktion til remission.

Vedligeholdelsesbehandling hos voksne

I alt 117 patienter (88 med GPA, 24 med MPA og 5 med nyre-begrænset antineutrofil cytoplasmisk antistof (ANCA)-associeret vaskulitis) i sygdomsremission blev randomiseret til at få henholdsvis azathioprin (59 patienter) eller rituximab (58 patienter) i et prospektiv, kontrolleret, åbent multicenterstudie. Inkluderede patienter var 21 til 75 år og havde nyligt diagnosticeret eller recidiverende sygdom i fuldstændig remission efter kombineret behandling med glukokortikoider og pulsbehandling med cyclophosphamid. Størstedelen af patienterne var ANCA-positive ved diagnosen eller i løbet af deres sygdomsforløb, havde histologisk bekræftet nekrotiserende små-kar vaskulitis med en klinisk fænotype af GPA eller MPA eller nyre-begrænset ANCA-associeret vaskulitis, eller begge.

Remissions-induktionsbehandling inkluderede intravenøs prednison, administreret på investigators skøn, hos nogle patienter blev pulsbehandlinger med methylprednisolon givet forud for prednison, og cyclophosphamid pulsbehandlinger, indtil remission var opnået efter 4 til 6 måneder. Til den tid og inden for højst 1 måned efter den sidste cyclophosphamid pulsbehandling blev patienterne randomiseret til at få enten rituximab (to 500 mg intravenøse infusioner med to ugers mellemrum (på dag 1 og dag 15) efterfulgt af 500 mg intravenøst hver 6. måned i 18 måneder) eller azathioprin (administreret oralt i en dosis på 2 mg/kg/dag i 12 måneder, derefter 1,5 mg/kg/dag i 6 måneder og til sidst 1 mg/kg/dag i 4 måneder (behandlingsophør efter disse 22 måneder)). Prednison-behandlingen blev nedtitreret og holdt på en lav dosis (cirka 5 mg pr. dag) i mindst 18 måneder efter randomiseringen. Prednison dosis nedtitrering og beslutningen om at stoppe prednison-behandling efter måned 18 var op til investigators skøn.

Alle patienter blev fulgt til måned 28 (10 eller 6 måneder efter den sidste henholdsvis rituximab-infusion eller azathioprin-dosis). *Pneumocystis jirovecii* pneumoni profylakse var påkrævet for alle patienter med CD4+ T-lymfocytal lavere end 250 pr. kubikmillimeter.

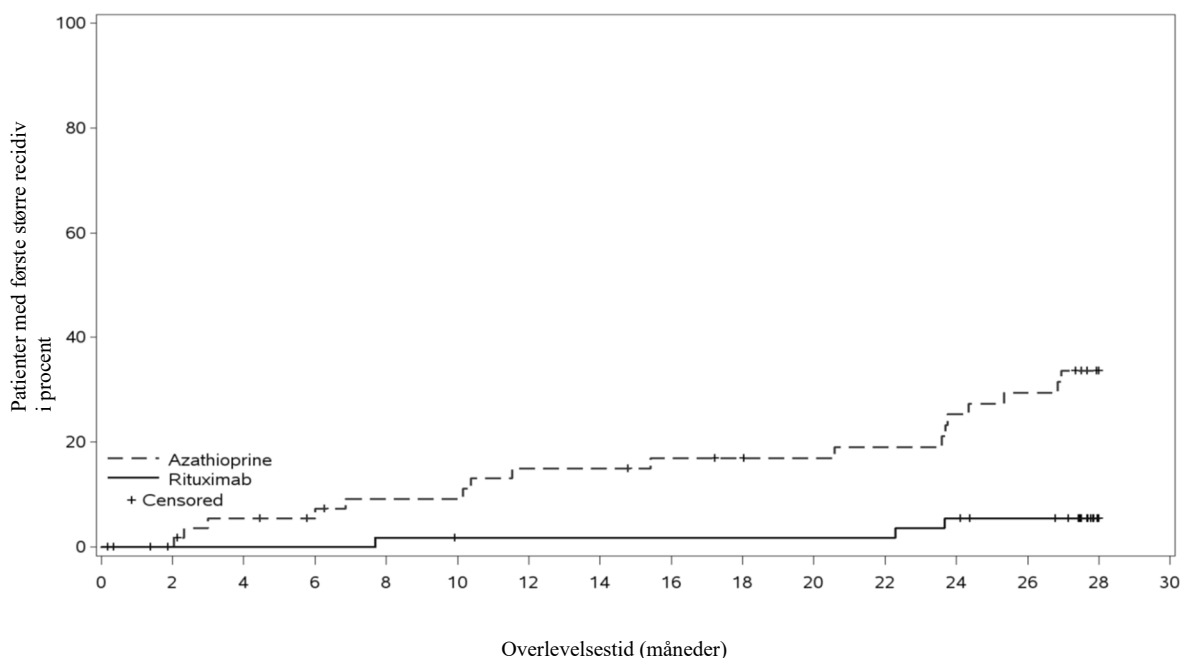
Det primære endepunkt var hyppigheden af større recidiver ved måned 28.

Resultater

Ved måned 28 opstod der større recidiver (defineret som genkomsten af kliniske og/eller laboratorie tegn på vaskulitis-aktivitet ([BVAS] > 0), der kunne føre til organsvigt eller skade eller være livstruende) hos 3 patienter (5 %) i rituximab-gruppen og 17 patienter (29 %) i azathioprin-gruppen (p=0,0007). Mindre recidiver (ikke livstruende og som ikke involverede større organskader) opstod hos 7 patienter i rituximab-gruppen (12 %) og 8 patienter i azathioprin-gruppen (14 %).

Den kumulative hyppighedskurve viste, at tiden til første større recidiv var længere hos patienter, der blev behandlet med rituximab startende fra måned 2 og blev opretholdt til måned 28 (figur 3).

Figur 3. Kumulative hyppighed over tid til første større recidiv



Antal af patienter med større recidiv															
Azathioprin	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 af patienter i risiko															
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Note: Patienter blev censored ved måned 28, hvis ikke de havde et recidiv.

Laboratorie evalueringer

I alt 6 ud af 34 (18 %) rituximab-behandlede patienter fra det kliniske studie med vedligeholdelsesbehandling udviklede ADA. Der var ingen tilsyneladende tendens eller negativ indvirkning ved tilstedeværelsen af ADA på sikkerheden eller effekten i det kliniske studie med vedligeholdelsesbehandling.

Pædiatrisk population

Granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA)

Studie WA25615 (PePRS) var et åbent, enkeltarmet, ukontrolleret multicenterstudie med 25 pædiatriske patienter (≥ 2 til < 18 år) med svær, aktiv GPA eller MPA. Patienternes medianalder i studiet var: 14 år (interval: 6-17 år), og størstedelen af patienterne (20/25 [80%]) var piger. I alt havde 19 patienter (76%) GPA og 6 patienter (24%) MPA ved *baseline*. Atten (18) patienter (72%) havde nyligt diagnosticeret sygdom ved inklusion i studiet (13 patienter med GPA og 5 patienter med MPA) og 7 patienter havde recidiverende sygdom (6 patienter med GPA og 1 patient med MPA).

Studiedesignet bestod af en indledende 6 måneders remissionsinduktionsfase med en minimum 18 måneders opfølgning til maksimalt 54 måneder (4,5 år) samlet. Patienterne skulle modtage mindst 3 doser intravenøs methylprednisolon (30 mg/kg/dag, ikke over 1 g/dag) inden den første intravenøse rituximab-infusion. Hvis det var klinisk indiceret, kunne der gives yderligere daglige doser (op til tre) af intravenøs methylprednisolon. Remissionsinduktionsregimet bestod af fire ugentlige intravenøse rituximab-infusioner i doser af 375 mg/m² legemsoverflade på studiedag 1, 8, 15 og 22 i kombination med oral prednisolon eller prednison på 1 mg/kg/dag (maks. 60 mg/dag) nedtitreret til 0,2 mg/kg/dag minimum (maks. 10 mg/dag) efter måned 6. Efter remissionsinduktionsfasen kunne patienterne, efter investigators skøn, modtage yderligere rituximab-infusioner fra eller med måned 6 for at opretholde PVAS remission og kontrollere sygdomsaktivitet (inklusive progressiv sygdom eller udbrud) eller for at opnå første remission.

Alle 25 patienter gennemførte alle fire ugentlige intravenøse infusioner i remissionsinduktionsfasen på 6 måneder. I alt 24 ud af 25 patienter gennemførte mindst 18 måneders opfølgning.

Formålet med studiet var at evaluere rituximabs sikkerhed, PK-parametre og effekt hos pædiatriske patienter med GPA og MPA (≥ 2 til < 18 år). Effektmålene for studiet var eksplorative og blev primært vurderet ved anvendelse af den pædiatriske vaskulitisaktivitetsskal (PVAS) (tabel 21).

Kumulativ glukokortikoid-dosis (intravenøs og oral) ved måned 6:

I studiet WA25615 opnåede 24 ud af 25 patienter (96%) oral glukokortikoid-nedtitrering til 0,2 mg/kg/dag (eller mindre end eller lig med 10 mg/dag, hvis denne er lavere) ved eller efter måned 6 af den protokoldefinerede orale steroid-nedtitrering.

Der blev observeret en reduktion i median oral glukokortikoidbrug fra uge 1 (median = 45 mg prednisonækvivalent dosis [IQR: 35 - 60]) til måned 6 (median = 7,5 mg [IQR: 4-10]), som efterfølgende blev opretholdt efter måned 12 (median = 5 mg [IQR: 2-10]) og måned 18 (median = 5 mg [IQR: 1-5]).

Opfølgende behandling

I løbet af den samlede studieperiode modtog patienterne mellem 4 og 28 rituximab-infusioner (i op til 4,5 år [53,8 måneder]). Patienterne modtog op til 375 mg/m² x 4 rituximab, ca. hver 6. måned, efter investigators skøn. I alt modtog 17 af 25 patienter (68%) yderligere behandling med rituximab ved eller efter måned 6 indtil afslutning af studiet (*Common Close Out*). Ud af disse 17 patienter modtog 14 patienter yderligere behandling med rituximab mellem måned 6 og måned 18.

Tabel 21: Studie WA25615 (PePRS) - PVAS remission ved måned 1, 2, 4, 6, 12 og 18

Tid til opfølgning	Antal af respondenter i PVAS remission* (responsrate [%]) n=25	95% konfidens-interval ^a
Måned 1	0	0,0%; 13,7%
Måned 2	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
Måned 4	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
Måned 6	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
Måned 12	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
Måned 18	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

PVAS = det pædiatriske vaskulitisaktivitetsresultat
*PVAS-remission er defineret ved en PVAS på 0 og opnået glukokortikoid-nedtitrering til 0,2 mg/kg/dag (eller 10 mg/dag, hvis denne er lavere)
^aeffektresultaterne er eksplorative og der blev ikke foretaget nogen formel statistisk test for disse endepunkter

Rituximab, behandling (375 mg/m ² x 4 infusioner) op til måned 6 var identitisk for alle patienter. Opfølgingsbehandling efter måned 6 var efter investigatorens skøn.
--

Evaluering af laboratorie data

I alt 4 af 25 patienter (16%) udviklede ADA i den samlede studieperiode. Begrænsede data viser, at der ikke var observeret nogen tendens for de bivirkninger, der blev rapporteret hos ADA-positive patienter.

Der var ingen tydelig tendens eller negativ påvirkning af tilstedeværelsen af ADA på sikkerhed eller effekt i de kliniske forsøg på pædiatriske patienter med GPA og MPA.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at indsende resultaterne af studier med rituximab hos pædiatriske patienter < 2 år med svær, aktiv GPA eller MPA. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Klinisk erfaring ved pemfigus vulgaris

PV studie 1 (studie ML22196)

Effekt og sikkerhed af rituximab i kombination med kortvarig lavdosis glukokortikoid (prednison) behandling blev evalueret hos nyligt diagnosticerede patienter med moderat til svær pemfigus (74 patienter med pemfigus vulgaris (PV) og 16 med pemfigus foliaceus (PF)) i et randomiseret, åbent, kontrolleret, multicenterstudie. Patienterne var mellem 19 og 79 år og havde ikke tidligere fået behandling for pemfigus. I PV-populationen havde 5 (13 %) patienter i rituximab-gruppen og 3 (8 %) patienter i standarddosis prednison-gruppen moderat sygdom, og 33 (87 %) patienter i rituximab-gruppen og 33 (92 %) patienter i standarddosis prednison-gruppen havde svær sygdom i henhold til sygdomssværhedsgrad defineret ved *Harman's* kriterier.

Patienterne blev stratificeret efter *baseline* sygdomssværhedsgrad (moderat eller svær) og randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten rituximab og lavdosis prednison eller standarddosis prednison. Patienter, der blev randomiseret til rituximab-gruppen, fik en initial intravenøs infusion på 1.000 mg rituximab på studiedag 1 i kombination med 0,5 mg/kg/dag oral prednison nedtitreret over 3 måneder, hvis de havde moderat sygdom, eller 1 mg/kg/dag oral prednison nedtitreret over 6 måneder, hvis de havde svær sygdom, og fik endnu en intravenøs infusion på 1.000 mg på studiedag 15. En vedligeholdelsesinfusion af rituximab 500 mg blev administreret ved måned 12 og 18. Patienter, der blev randomiseret til standarddosis prednison-gruppen, fik en initial dosis på 1 mg/kg/dag oral prednison nedtitreret over 12 måneder, hvis de havde moderat sygdom, eller 1,5 mg/kg/dag oral prednison nedtitreret over 18 måneder, hvis de havde svær sygdom. Patienter i rituximab-gruppen, som oplevede recidiv, kunne få en yderligere infusion med rituximab 1.000 mg i kombination med genindført eller optitreret prednison-dosis. Vedligeholdelses- og recidivinfusioner blev ikke administreret senere end 16 uger efter den tidligere infusion.

Studiets primære formål var fuldstændig remission (fuldstændig epitelisering og fravær af nye og/eller etablerede læsioner) ved måned 24 uden brug af prednison-behandling i to eller flere måneder (CROff ≥ 2 måneder).

Resultater af PV studie 1

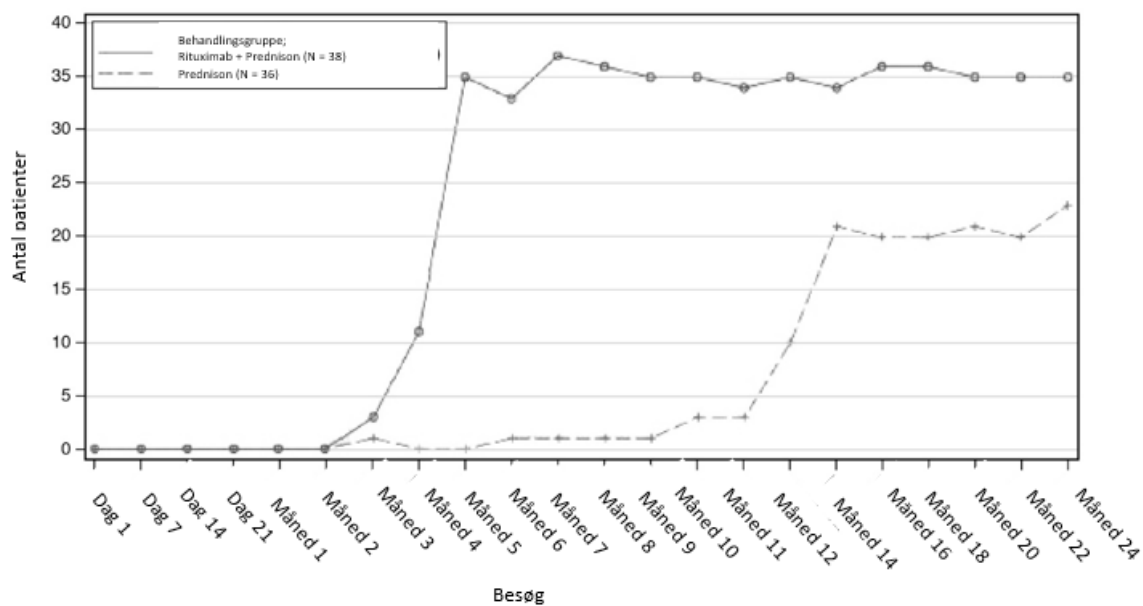
Studiet viste statistisk signifikante resultater af rituximab og lavdosis prednison over standarddosis prednison ved at opnå CROff ≥ 2 måneder ved måned 24 hos PV-patienter (se tabel 22).

Tabel 22 Procentdel af patienter med PV, som opnåede fuldstændig remission uden kortikoid-behandling i to eller flere måneder ved måned 24 (ITT-population – PV)

	Rituximab + Prednison N = 38	Prednison N = 36	p-værdi ^a	95 % konfidensinterval ^b
Antallet af respondenter (respons-rate (%))	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)
^a p-værdi er fra <i>Fisher's exact test</i> med mid-p korrektion				
^b 95 % konfidensinterval er korrigeret <i>Newcombe</i> interval				

Antallet af patienter behandlet med rituximab plus lavdosis prednison uden prednison-behandling eller behandlet minimalt (prednison dosis på 10 mg eller mindre pr. dag) viser en steroidbesparende virkning ad rituximab sammenlignet med patienter behandlet med standarddosis prednison over behandlingsperioden på 24 måneder (figur 4).

Figur 4. Antallet af patienter uden kortikosteroid-behandling eller behandlet med minimalt kortikosteroid (≤ 10 mg/dag) over tid



Post-hoc retrospektiv laboratorieevaluering

I alt 19 ud af 34 (56 %) patienter med PV, som blev behandlet med rituximab, testede positive for ADA antistoffer ved måned 18. Den kliniske relevans af dannelsen af ADA hos rituximab-behandlede patienter med PV er uklar.

PV studie 2 (studie WA29330)

I et randomiseret, dobbeltblindet, *dobbelt-dummy*, aktiv-komparator multicenterstudie blev effekten og sikkerheden af rituximab sammenlignet med MMF vurderet hos patienter med moderat til svær PV, der modtog 60-120 mg/dag oral prednison eller tilsvarende (1,0-1,5 mg/kg/dag) ved studiestart og nedtitreret for at nå en dosis på 60 eller 80 mg/dag på dag 1. Patienterne havde en bekræftet diagnose af PV indenfor de sidste 24 måneder og med tegn på moderat til svær sygdom (defineret som en samlet *Pemphigus Disease Area Index*, PDAI, aktivitetsscore på ≥ 15).

135 patienter blev randomiseret til behandling med rituximab 1.000 mg administreret på dag 1, dag 15, uge 24 og uge 26 eller oral MMF 2 g/dag i 52 uger i kombination med 60 eller 80 mg oral prednison med det formål at nedtitrere til 0 mg/dag prednison ved uge 24.

Det primære effektmål for dette studie var at evaluere effekten af rituximab sammenlignet med MMF til opnåelse af vedvarende komplet remission ved uge 52. Vedvarende komplet remission defineres som opnåelse af opheling af læsioner uden nye aktive læsioner (dvs. PDAI-aktivitetsscore på 0) mens patienter får 0 mg/dag prednison eller tilsvarende, og opretholdelse af dette respons i mindst 16 på hinanden følgende uger i løbet af de 52 ugers behandlingsperiode.

Resultater af PV studie 2

Studiet viste rituximabs superioritet i forhold til MMF i kombination med et nedtitrerende forløb af orale kortikosteroider til opnåelse af CR_{off}-kortikosteroid ≥ 16 uger ved uge 52 hos PV-patienter (tabel 23). Flertallet af patienter i modificeret *intent-to-treat* (mITT) populationen var nyligt diagnosticeret (74 %) og 26 % af patienterne havde etableret sygdom (sygdomsvarighed ≥ 6 måneder og havde tidligere fået behandling for PV).

Tabel 23 Procentdel af PV-patienter, der opnåede vedvarende komplet remission uden kortikosteroidbehandling i 16 uger eller mere, ved uge 52 (modificeret ITT-population)

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Difference (95% konfidensinterval)	p-værdi
Antal responderende (responstrate [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	<0,0001
Nyligt diagnosticeret patienter	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Patienter med etableret sygdom	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mycophenolatmofetil. Nyligt diagnosticerede patienter = sygdomsvarighed < 6 måneder eller ingen tidligere behandling for PV. Patienter med etableret sygdom = sygdomsvarighed ≥ 6 måneder og har tidligere fået behandling for PV. Cochran-Mantel-Haenszel test er anvendt for p-værdi.				

Analysen af alle sekundære parametre (inklusive kumulativ oral kortikosteroiddosis, det samlede antal af det samlede antal tilfælde med sygdomsopblussen og ændring i helbredsrelateret livskvalitet, målt ved *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)), bekræftede statistisk signifikante resultater af rituximab sammenlignet med MMF. Der blev kontrolleret for multiplicitet ved testning af sekundære endepunkter.

Glukokortikoideksponering

Den kumulative orale kortikosteroiddosis var signifikant lavere hos patienter behandlet med rituximab. Den mediane (min, maks.) kumulative prednison dosis ved uge 52 var 2775 mg (450, 22180) i rituximab -gruppen sammenlignet med 4005 mg (900, 19920) i MMF-gruppen ($p = 0,0005$).

Sygdomsopblussen

Det samlede antal af det samlede antal tilfælde med sygdomsopblussen var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med rituximab, sammenlignet med MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$), og der var færre patienter, der havde mindst en sygdomsopblussen (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratoriefund

Ved uge 52 testede i alt 20 ud af 63 (31,7 %) (19 behandlingsinducerede og 1 behandlingsforstærkede) rituximab-behandlede PV-patienter positive for ADA. Der var ingen tilsyneladende negativ påvirkning af tilstedeværelsen af ADA på sikkerhed eller effekt i PV studie 2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Non-Hodgkin-lymfom hos voksne

Baseret på en populationsfarmakokinetisk undersøgelse af 298 patienter med NHL, som fik enkelte eller flere infusioner af rituximab alene eller i kombination med CHOP-kemoterapi (anvendte rituximabdoser varierede fra 100 til 500 mg/m²), vurderedes den non-specifikke clearance (CL₁), den specifikke clearance (CL₂), hvor B-celler eller tumor sandsynligvis bidrager, og det centrale kompartments distributionsvolumen til (V₁) til at være henholdsvis 0,14 l/dag, 0,59 l/dag og 2,7 l. Den estimerede mediane terminale eliminationshalveringstid af rituximab var 22 dage (spændvidde 6, 1-52 dage). *Baseline* af antallet af CD-19 positive celler og størrelsen af målte tumorbyrde, forklarer noget af variationen i CL₂ af rituximab fra 161 patienter, som fik 375 mg/m² ugentlig i 4 uger som intravenøs infusion. Patienter med højere CD-19 positive celler og eller tumorbyrde havde en højere CL₂. Selvom der korrigeredes for CD-19 positive celler og størrelsen af tumorbyrde, var der stadig store interindividuelle variationer i CL₂ V₁ varierede i forhold til kroppens overfladeareal og CHOP kemoterapi. Forskellen i kroppens overfladeareal (1,53 – 2,32 m²) og samtidig behandling med CHOP kemoterapi, bidrog til den relativt ringe variation i V₁ (27,1 % og 19,0 %). Alder, køn, race og WHO performance status havde ingen effekt på rituximabs farmakokinetik. Denne analyse antyder, at doseringsjusteringer baseret på de testede variable ikke forventes at give en relevant reduktion i den farmakokinetiske variation.

Fire doser på 375 mg/m² rituximab blev givet som intravenøs infusion med ugentlige intervaller til 203 patienter med NHL og som ikke tidligere var behandlet med rituximab. Den gennemsnitlige C_{max} efter den 4. infusion var 486 µg/ml (spændvidde 77,5 µg/ml – 996,6 µg/ml). Rituximab kunne detekteres i patienternes serum i op til 3-6 måneder efter færdiggørelse af den sidste behandling.

Otte doser på 375 mg/m² rituximab blev givet som intravenøs infusion med ugentlige intervaller til 37 patienter med NHL. Efter hver infusion steg den gennemsnitlige C_{max}, fra et gennemsnit på 243 µg/ml (spændvidde 16-582 µg/ml) efter den første infusion til 550 µg/ml (spændvidde 171 – 1177 µg/ml) efter den ottende infusion.

Den farmakokinetiske profil af rituximab, når det blev givet som 6 infusioner af 375 mg/m² i kombination med 6 serier af CHOP kemoterapi, var sammenlignelig med den for rituximab indgivet som monoterapibehandling.

DLBCL/BL/B-ALL/BLL hos pædiatriske patienter

I det kliniske studie med pædiatriske patienter med DLBCL/BL/B-ALL/BLL, blev farmakokinetikken undersøgt i en undergruppe på 35 patienter i alderen 3 år og derover. Farmakokinetikken var sammenlignelig imellem de to aldersgrupper (≥3 til <12 år *versus* ≥12 til <18 år). Efter to intravenøse infusioner af 375 mg/m² rituximab i hver af de to induktionsserier (serie 1 og 2) efterfulgt af én intravenøs infusion af 375 mg/m² rituximab i hver af de to konsolideringsserier (serie 3 og 4) var den maksimale koncentration højest efter den fjerde infusion (serie 2) med et geometrisk gennemsnit på 347 µg/ml, og derefter efterfulgt af lavere geometriske gennemsnitlige maksimale koncentrationer (serie 4: 247 µg/ml). I dette doseringsregimen blev *trough*-niveauerne opretholdt (geometrisk gennemsnit: 41,8 µg/ml (præ-dosis serie 2; efter 1 serie), 67,7 µg/ml (præ-dosis serie 3, efter 2 serier) og 58,5 µg/ml (præ-dosis serie 4, efter 3 serier)). Den mediane eliminationshalveringstid hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover var 26 dage.

De farmakokinetiske karakteristika af rituximab hos pædiatriske patienter med DLBCL/BL/B-ALL/BLL svarede til det, der blev set hos voksne patienter med NHL.

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige i aldersgruppen ≥ 6 måneder til < 3 år, men populationsfarmakokinetisk forudsigelse understøtter den sammenlignelige systemiske eksponering (AUC, C_{trough}) i denne aldersgruppe sammenlignet med ≥ 3 år (Tabel 24). Mindre baseline-tumorstørrelse er relateret til højere eksponering på grund af lavere tidsafhængig clearance. Systemiske eksponeringer påvirket af forskellige tumorstørrelser forbliver imidlertid indenfor eksponeringsområdet, som var effektivt og havde en acceptabel sikkerhedsprofil.

Tabel 24: Forventede farmakokinetiske parametre efter Rituximab doseringsregimer hos pædiatiske patienter DLBCL/BL/B-ALL/BLL

Aldersgruppe	≥ 6 mdr til < 3 år	≥ 3 til < 12 år	≥ 12 til < 18 år
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 serier} ($\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Resultaterne er præsenteret som median (min – max); C_{trough} er præ-dosis serie 4,

Kronisk lymfatisk leukæmi

I kombination med fludarabin og cyclophosphamid blev rituximab givet til CLL-patienter som en intravenøs infusion i en dosis på 375 mg/m^2 ved første behandlingsserie og øget til en dosis på 500 mg/m^2 for hver af de 5 efterfølgende behandlingsserier. Efter den femte 500 mg/m^2 infusion var den gennemsnitlige C_{max} (N=15) $408 \mu\text{g/ml}$ (spændvidde $97 - 764 \mu\text{g/ml}$), og den gennemsnitlige terminale halveringstid var 32 dage (spændvidde $14 - 62$ dage).

Reumatoid artrit

Efter to intravenøse infusioner af rituximab i en dosis på 1.000 mg med to ugers interval, var den gennemsnitlige halveringstid $20,8$ dage (i intervallet $8,58$ dage til $35,9$ dage), den gennemsnitlige systemiske clearance var $0,23 \text{ l/dag}$ (i intervallet $0,091$ til $0,67 \text{ l/dag}$) og det gennemsnitlige *steady-state* fordelingsvolumen var $4,6 \text{ l}$ (i intervallet $1,7$ til $7,51 \text{ l}$). Farmakokinetisk analyse af populationen af de samme data gav sammenlignelige gennemsnitlige værdier for systemisk clearance og halveringstid; henholdsvis $0,26 \text{ l/dag}$ og $20,4$ dage. Farmakokinetisk analyse af populationen viste, at legemsoverflade og køn var de mest signifikante co-variable, til forklaring af inter-individuel variation i farmakokinetiske parametre. Efter justering for legemsoverflade, havde mandlige personer et højere fordelingsvolumen og en hurtigere clearance end kvindelige personer. Den kønsrelaterede farmakokinetiske forskel anses ikke for at være klinisk relevant, og dosisjustering er ikke nødvendig. Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data om patienter med lever- eller nyreinsufficiens.

Farmakokinetikken for rituximab blev vurderet efter to i.v.-doser på 500 mg og 1.000 mg på dag 1 og 15 i fire studier. I alle disse studier var farmakokinetikken for rituximab proportional med dosis inden for det begrænsede dosisinterval, som blev undersøgt. Efter første infusion varierede gennemsnittet for C_{max} for serum-rituximab fra 157 til $171 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 500 \text{ mg}$ og fra 298 til $341 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 1.000 \text{ mg}$. Efter den anden infusion varierede gennemsnittet for C_{max} fra 183 til $198 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 500 \text{ mg}$ og fra 355 til $404 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 1.000 \text{ mg}$. Den gennemsnitlige terminale halveringstid for elimination varierede fra 15 til 16 dage for doseringsgruppen $2 \times 500 \text{ mg}$ og fra 17 til 21 dage for doseringsgruppen $2 \times 1.000 \text{ mg}$. Gennemsnittet for C_{max} var 16 til 19% højere efter anden infusion sammenlignet med den første infusion for begge doser.

Farmakokinetikken for rituximab blev vurderet efter to i.v.-doser på 500 mg og 1.000 mg efter genbehandling i den anden behandlingsserie. Efter første infusion varierede gennemsnittet for C_{max} for serum-rituximab fra 170 til $175 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 500 \text{ mg}$ og fra 317 til $370 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 1.000 \text{ mg}$. Efter den anden infusion var gennemsnittet for C_{max} $270 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 500 \text{ mg}$ og varierede fra 377 til $386 \mu\text{g/ml}$ for doseringen på $2 \times 1.000 \text{ mg}$. Efter anden infusion i den anden behandlingsserie var den gennemsnitlige terminale halveringstid for

elimination 19 dage for doseringsgruppen 2 x 500 mg og varierede fra 21 til 22 dage for doseringsgruppen 2 x 1.000 mg. De farmakokinetiske parametre for rituximab var sammenlignelige for de to behandlingsserier.

De farmakokinetiske parametre hos patienter i populationen, der responderer utilstrækkeligt på anti-TNF-behandling, var efter den samme dosis (2 x 1.000 mg, i.v. med 2 ugers mellemrum) sammenlignelig med en gennemsnitlig maksimal serumkoncentration på 369 µg/ml og en gennemsnitlig terminal halveringstid på 19,2 dage.

Granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA)

Voksne patienter

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra 97 patienter med GPA eller MPA, der fik 375 mg/m² rituximab én gang ugentligt i 4 uger, var den estimerede mediane terminale halveringstid 23 dage (9-49 dage). Gennemsnitlig clearance og fordelingsvolumen for rituximab var henholdsvis 0,313 l/dag (0,116-0,726 l/dag) og 4,50 l (2,25-7,39 l). Den maksimale koncentration i de første 180 dage (C_{max}), den minimale koncentration på dag 180 (C₁₈₀) og det kumulative AUC efter 180 dage (AUC₁₈₀) var henholdsvis (median [interval]) 372,6 (252,3-533,5) µg/ml; 2,1 (0-29,3) µg/ml og 10302 (3653-21874) µg/ml*dag. Rituximabs farmakokinetiske parametre hos voksne patienter med GPA og MPA svarede til det, der blev set hos patienter med reumatoid artrit.

Pædiatriske patienter

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af 25 børn (6-17 år) med GPA og MPA, der modtog 375 mg/m² rituximab én gang ugentligt i 4 uger, var den estimerede mediane terminale halveringstid 22 dage (interval; 11-42 dage). Rituximabs gennemsnitlige clearance og fordelingsvolumen var henholdsvis 0,221 l/dag (interval; 0,0996-0,381 l/dag) og 2,27 l (interval; 1,43-3,17 l). Den maksimale koncentration i de første 180 dage (C_{max}), den minimale koncentration på dag 180 (C₁₈₀) og det kumulative AUC over 180 dage (AUC₁₈₀) var henholdsvis (median [interval]) 382,8 (270,6-513,6) µg/ml; 0,9 (0-17,7) µg/ml og 9787 (4838-20446) µg/ml*dag. Rituximabs farmakokinetiske parametre hos pædiatriske patienter med GPA og MPA svarede til det, der blev set hos voksne patienter med GPA og MPA, når der tages højde for legemsoverfladearealets indflydelse på clearance og fordelingsvolumen.

Pemfigus vulgaris

De farmakokinetiske parametre hos voksne PV-patienter, der fik rituximab 1.000 mg på dag 1, 15, 168 og 182, er opsummeret i tabel 25.

Tabel 25 Populationsfarmakokinetik hos voksne PV-patienter fra PV studie 2

Parameter	Infusionscyklus	
	Første cyklus med 1.000 mg Dag 1 og Dag 15 N=67	Anden cyklus med 1.000 mg Dag 168 og Dag 182 N=67
Terminal halveringstid (dage) Median (interval)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Clearance (l/dag) Gennemsnit (interval)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Central fordelingsvolumen (l) Gennemsnit (interval)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Efter de første to rituximab-administrationer (på dag 1 og 15 svarende til cyklus 1) var de farmakokinetiske parametre for rituximab hos patienter med PV svarende til dem hos patienter med GPA/MPA og patienter med reumatoid artrit. Efter de to sidste administrationer (på dag 168 og 182 svarende til cyklus 2) faldt rituximab-clearance, mens det centrale fordelingsvolumen forblev uændret.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Rituximab er vist at være yderst specifikt overfor CD20 antigenet på B-celler. Toksikologiske undersøgelser på Cynomolgus aber har ikke vist anden effekt end den forventede farmakologiske fjernelse af B-celler i perifert blod og i lymfevæv.

Prækliniske toksicitetsstudier i forbindelse med reproduktion udført i cynomolgusaben i doser på op til 100 mg/kg (behandling på dagene 20-50 i graviditeten) og har ikke vist tegn på føtal toksicitet af rituximab. Dog blev der observeret dosisafhængigt farmakologisk B-celle depletion i fostrets lymfatiske organer, hvilket fortsatte efter fødslen og blev fulgt af et fald i IgG niveauet hos de påvirkede nyfødte dyr. B-celle niveauet normaliseredes hos disse dyr indenfor 6 måneder efter fødslen og påvirkede ikke vaccinationsreaktionen.

Der er ikke gennemført standard mutagenicitetstest, da sådanne test ikke er relevante for dette molekyle. Der er ikke gennemført langtidsstudier på dyr med henblik på vurdering af rituximabs karcinogene potentiale.

Der er ikke gennemført specifikke studier til at fastlægge rituximabs effekt på fertilitet. I generelle toksicitetsstudier med cynomolgusaber sås ingen negativ effekt på reproduktionsorganer hos hanner og hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-histidin
L-histidinhydrochloridmonohydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Ruxience og polyvinylchlorid eller polyethylen infusionsposer eller infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
24 måneder

Fortyndet opløsning af lægemidlet

- Efter aseptisk fortynding i natriumchloridopløsning
Den tilberedte Ruxience-infusionsopløsning er i 0,9 % natriumchloridopløsning fysisk og kemisk stabil i 35 dage ved 2 °C - 8 °C og i yderligere 24 timer ved temperatur ≤ 30 °C.
- Efter aseptisk fortynding i D-glukoseopløsning
Den tilberedte Ruxience-infusionsopløsning er i 5 % D-glukoseopløsning fysisk og kemisk stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og i yderligere 24 timer ved temperatur ≤ 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den tilberedte infusionsopløsning anvendes umiddelbart. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre opløsningen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ruxience 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas, af klart type I glas med chlorobutylgummiprop, indeholdende 100 mg rituximab i 10 ml. Pakninger med 1 hætteglas.

Ruxience 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas, af klart type I glas med chlorobutylgummiprop, indeholdende 500 mg rituximab i 50 ml. Pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ruxience leveres i sterile, pyrogenfri hætteglas uden konserveringsmiddel til engangsbrug.

Anvend en steril kanyle og sprøjte for at klargøre Ruxience. Under anvendelse af aseptiske procedurer trækkes den nødvendige mængde Ruxience op og fortyndes til en beregnet koncentration på 1 til 4 mg/ml rituximab i en infusionspose, der indeholder steril, pyrogenfri natriumchloridopløsning til injektion 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % D-glukose i vand. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse. Der skal udvises omhu for at sikre steriliteten af de tilberedte opløsninger. Eftersom lægemidlet ikke indeholder noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriestatiske midler skal aseptiske procedurer observeres. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Ruxience 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

EU/1/20/1431/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 01. april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelige på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det biologisk aktive stof(fer)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Tyskland

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Ikke-onkologiske indikationer:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som kan forventes at udskrive Ruxience, har modtaget følgende:

Produktresuméet
Information til lægen
Information til patienten
Patientkort

Informationen til lægen om Ruxience skal indeholde følgende nøgle-elementer:

- Nødvendigheden af tæt overvågning under administration i omgivelser, hvor komplet genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt
- Nødvendigheden af at kontrollere for infektioner, for immunsuppression, for tidligere/nuværende medicinering, der påvirker immunsystemet, og for nylige og/eller planlagte vaccinationer før behandling med Ruxience påbegyndes
- Nødvendigheden af at overvåge patienterne for infektioner, især PML, under og efter behandling med Ruxience
- Detaljeret information om risikoen for PML, nødvendigheden af at diagnosticere PML i tide og egnede metoder til at diagnosticere PML
- Nødvendigheden af at advare patienterne om risikoen for infektioner og PML, inklusive symptomerne, så patienterne kender disse og er klar over, at de straks skal kontakte deres læge, hvis de oplever nogen symptomer
- Nødvendigheden af at udlevere patientkortet ved hver infusion

Information til patienten om Ruxience skal indeholde følgende nøgle-elementer:

- Detaljeret information om risikoen for infektioner og PML
- Information om symptomer på infektioner, især PML, og nødvendigheden af at kontakte deres læge straks, hvis de får nogle symptomer
- Vigtigheden af at dele denne information med deres evt. partner eller omsorgsperson
- Informationen på patientkortet

Patientkortet for Ruxience for non-onkologiske indikationer skal indeholde følgende nøgle-elementer:

- Nødvendigheden af altid at have kortet på sig og at vise kortet til alt behandlende sundhedspersonale
- Advarsel om risikoen for infektioner og PML, inklusive alle symptomer
- Nødvendigheden af, at patienterne kontakter deres læge, hvis de får symptomer

Onkologiske indikationer:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere Ruxience, får udleveret følgende:

Produktinformation
Information til lægen

Information til lægen om Ruxience skal indeholde følgende vigtige elementer:

- Information om, at produktet kun må indgives intravenøst for at undgå fejl i forbindelse med administrationsveje.

Informationsmaterialet til lægen, informationsmaterialet til patienten samt patientkortet skal godkendes af den nationale sundhedsmyndighed, inden materialerne distribueres.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ruxience100 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

rituximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 10 mg/ml rituximab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

100 mg/10 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1431/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ruxience 100 mg sterilt koncentrat

rituximab

2. AADMINISTRATIONSMETODE

i.v. efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg /10 ml

6. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ruxience 500 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

rituximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 10 mg/ml rituximab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80, saccharose vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

500 mg/50 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1431/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ruxience 500 mg sterilt koncentrat

rituximab

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs anvendelse efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 mg /50 ml

6. ANDET

PATIENTKORT TIL IKKE-ONKOLOGISKE INDIKATIONER

<p><u>Ruxience -patientkort for ikke-onkologiske indikationer</u></p> <p>Hvorfor har jeg fået dette kort?</p> <p>Dette lægemiddel kan øge din risiko for at få infektioner. Dette kort fortæller dig:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hvad du skal vide, før du får Ruxience• Symptomer på en infektion• Hvad du skal gøre, hvis du tror, at du er ved at få en infektion <p>På bagsiden oplyser kortet også om dit navn samt din læges navn og telefonnummer.</p> <p>Hvad skal jeg gøre med dette kort?</p> <ul style="list-style-type: none">• Opbevar altid dette kort på dig – f.eks. i din tegnebog eller pung• Vis dette kort til enhver læge, sygeplejerske eller tandlæge, som er involveret i din behandling – og ikke kun til den læge, der udskriver Ruxience til dig <p>Opbevar dette kort på dig i 2 år efter, at du har fået den sidste Ruxience-dosis. Dette skyldes, at bivirkningerne kan forekomme flere måneder efter, du har fået behandling.</p> <p>Hvornår må jeg ikke få Ruxience?</p> <p>Du må ikke få Ruxience, hvis du har en aktiv infektion eller alvorlige problemer med dit immunsystem.</p> <p>Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du får eller tidligere har fået medicin, som kan påvirke dit immunsystem. Dette inkluderer kemoterapi.</p>	<p>Hvad har jeg ellers brug for at vide?</p> <p>Ruxience har i sjældne tilfælde forårsaget en alvorlig hjerneinfektion, som kaldes ”Progressiv multifokal leukoencefalopati” (PML). Denne infektion kan være dødelig.</p> <ul style="list-style-type: none">• Symptomer på PML inkluderer:<ul style="list-style-type: none">- Forvirring, hukommelsestab eller koncentrationsbesvær- Balancetab eller ændringer i din måde at gå eller tale på- Nedsat styrke eller svækkelse af den ene side af din krop- Sløret syn eller synstab <p>Du skal omgående fortælle din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever nogle af disse symptomer. Du skal også fortælle dem om din Ruxience-behandling.</p> <p>Hvor kan jeg få mere information?</p> <p>Se indlægssedlen i Ruxience-pakken for mere information.</p> <p>Dato for behandlingsstart og kontaktoplysninger</p> <p>Dato for seneste infusion: _____ Dato for første infusion: _____ Patientens navn: _____ Lægens navn: _____ Lægens tlf. nr.: _____</p> <p>Sørg for altid at have en liste over al din medicin med til ethvert besøg hos lægen eller andet sundhedspersonale.</p> <p>Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har nogle spørgsmål angående informationen på dette kort.</p>
---	--

Hvad er symptomerne på en infektion?

Hold øje med følgende mulige symptomer på en infektion:

- Feber eller vedvarende hoste
- Vægttab
- Smerter uden at du er kommet til skade
- Generel følelse af utilpashed eller sløvhed

Du skal omgående fortælle din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever nogle af disse symptomer. Du skal også fortælle dem om din Ruxience-behandling

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ruxience 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning Ruxience 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

rituximab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Ruxience
3. Sådan får du Ruxience
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Ruxience indeholder det aktive indholdsstof rituximab. Det er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof. Det binder sig til overfladen på de hvide blodlegemer, der kaldes B-lymfocytter. Når rituximab bindes til overfladen af denne celle, dør cellen.

Anvendelse

Ruxience kan anvendes til behandling af flere forskellige tilstande hos voksne og børn. Din læge kan ordinere Ruxience til behandling for:

a) Non-Hodgkin-lymfom

Non-Hodgkin-lymfom er en sygdom i lymfesystemet (en del af immunsystemet), der påvirker de hvide blodlegemer, der kaldes B-lymfocytter.

Hos voksne kan Ruxience anvendes alene eller sammen med kemoterapi. Hvis behandlingen virker hos voksne, kan Ruxience gives som vedligeholdelsesbehandling i 2 år efter, den første behandling er givet.

Hos børn og unge anvendes Ruxience sammen med kemoterapi.

b) Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er den almindeligste form for leukæmi hos voksne. CLL påvirker en bestemt lymfocyt, nemlig B-cellen, som findes i knoglemarven og dannes i lymfeknuderne.

Patienter med CLL har for mange unormale lymfocytter, som hovedsageligt ophobes i knoglemarven og blodet. Det er formeringen af disse unormale B-lymfocytter, der er årsagen til de symptomer, du kan have. Ruxience anvendt sammen med kemoterapi ødelægger disse celler, som gradvis fjernes fra kroppen ved biologiske processer.

c) **Reumatoid artrit**

Ruxience anvendes til behandling af reumatoid artrit. Reumatoid artrit er en sygdom i leddene. B-lymfocytter er medvirkende til nogle af de symptomer, du har. Ruxience anvendes til at behandle reumatoid artrit hos personer, der allerede har prøvet anden medicin, men hvor denne medicin enten er holdt op med at virke, ikke har virket godt nok eller har medført bivirkninger. Ruxience bruges som regel sammen med et andet lægemiddel, kaldet methotrexat.

Ruxience bremser beskadigelsen af dine led forårsaget af reumatoid artrit og forbedrer din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

Den bedste virkning af Ruxience ses hos dem, som har en positiv blodprøve for reumafaktor (RF) og /eller for antistoffer mod cyklisk citrullinerede peptider (anti-CCP). Begge prøver er almindeligvis positive ved reumatoid artrit og hjælper med at bekræfte diagnosen.

d) **Granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis**

Ruxience gives i kombination med binyrebarkhormon til behandling af voksne og børn på 2 år og opefter med granulomatose med polyangiitis (blev tidligere kaldt Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangiitis.

Granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis er to former for inflammation (betændelse) i blodkarrene. Det er som regel lunger og nyrer, der bliver påvirket, men sygdommene kan også påvirke andre organer. B-lymfocytter er involveret i årsagen til disse tilstande.

e) **Pemfigus vulgaris**

Ruxience anvendes til behandling af patienter med moderat til svær pemfigus vulgaris. Pemfigus vulgaris er en autoimmun sygdom, der forårsager smertefulde blærer på huden og mundens, næsens, halsens og kønsorganernes slimhinder.

2. **Det skal du vide, før du begynder at få Ruxience**

Du må ikke få Ruxience, hvis:

- du er allergisk over for rituximab, andre proteiner, der ligner rituximab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ruxience (angivet i punkt 6).
- du i øjeblikket har en aktiv svær infektion
- du har et svagt immunforsvar.
- du har svært nedsat hjertefunktion eller svær, ukontrolleret hjertesygdom og har reumatoid artrit, granulomatose med polyangiitis, mikroskopisk polyangiitis eller pemfigus vulgaris.

Du må ikke få Ruxience, hvis ét eller flere af ovenstående punkter gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du får Ruxience.

Advarsler og forsigtighedsregler

Det er vigtigt, at du og lægen registrerer lægemidlets navn og batchnummer.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du får Ruxience, hvis:

- du nogensinde har haft leverbetændelse eller måske har leverbetændelse nu. Det er vigtigt, fordi Ruxience i enkelte tilfælde har forårsaget, at en tidligere leverbetændelse (hepatitis B) er blevet aktiv igen. Dette kan i sjældne tilfælde være dødeligt. Patienter, som en gang har haft leverbetændelse, vil blive omhyggeligt undersøgt af lægen for tegn på denne infektion
- du nogensinde har haft hjerteproblemer (f.eks. angina, hjertebanken eller hjertesvigt) eller vejrtrækningsbesvær.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du får Ruxience. Du kan have behov for ekstra overvågning under din behandling med Ruxience.

Kontakt også lægen, hvis du tror, du måske har brug for at blive vaccineret i nær fremtid, inklusive vaccinationer for at rejse til andre lande. Nogle vaccinationer bør ikke gives på samme tid, som Ruxience eller i månederne efter du har fået Ruxience. Din læge vil undersøge, om du bør vaccineres inden du får Ruxience.

Hvis du har reumatoid artrit, granulomatose med polyangiitis, mikroskopisk polyangiitis eller pemfigus vulgaris, fortæl da også din læge

- hvis du tror, du måske har en infektion, selv en mild form som for eksempel en forkølelse. Cellerne, der påvirkes af Ruxience hjælper med at bekæmpe infektioner, og du bør vente med behandling med Ruxience, indtil infektionen er forsvundet. Fortæl også lægen, hvis du tidligere har haft mange infektioner eller lider af alvorlige infektioner.
-

Børn og unge

Børn og unge

Non-Hodgkin-lymfom

Ruxience kan bruges til behandling af børn og unge i alderen 6 måneder og derover, som har non-Hodgkin-lymfom, særligt CD20 positivt diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), Burkitt lymfom (BL)/Burkitt leukæmi (akut leukæmi i modne B-celler) (B-ALL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden medicinen gives, hvis du eller dit barn er under 18 år.

Granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis

Ruxience kan anvendes til behandling af børn og unge på 2 år og opefter, med granulomatose med polyangiitis (tidligere kaldet Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitis. Der er ikke meget information om brugen af rituximab hos børn og unge med andre sygdomme.

Du skal kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden medicinen gives, hvis du eller dit barn er under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ruxience

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet om al medicin, du tager i øjeblikket, har taget for nyligt eller planlægger at tage. Det gælder også medicin, der ikke er på recept, og naturlægemidler. Det er vigtigt, da Ruxience kan påvirke virkningen af anden medicin, og anden medicin kan påvirke virkningen af Ruxience.

Det er særligt vigtigt at fortælle lægen:

- om du tager medicin mod forhøjet blodtryk. Du kan blive bedt om ikke at tage denne medicin i 12 timer inden, du får Ruxience. Nogle har oplevet, at blodtrykket faldt, mens de fik Ruxience
- om du nogensinde har fået medicin, der påvirker immunforsvaret, f.eks. kemoterapi eller medicin, der nedsætter immunforsvaret.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du får Ruxience.

Graviditet og amning

Du skal kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er gravid, tror, du måske kan være gravid, eller planlægger at blive gravid. Ruxience kan passere moderkagen og påvirke barnet.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du og din partner bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Ruxience. I skal fortsætte med sikker prævention i 12 måneder efter din sidste behandling med Ruxience.

Ruxience udskilles i modermælk i meget små mængder. Idet langtidseffekten på ammede spædbørn er ukendt, anbefales amning, af forsigtighedsmæssige årsager, ikke under behandling med Ruxience og i op til 6 måneder derefter.

Trafik og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om rituximab påvirker din evne til at køre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Ruxience indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige 'natrium-frit'.

3. Sådan får du Ruxience

Du får Ruxience af en læge eller sygeplejerske med erfaring i denne behandling. De vil overvåge dig, mens du får medicinen. Dette er i tilfælde af, at du skulle få bivirkninger.

Ruxience gives altid i et drop (intravenøs infusion).

Medicin, der gives inden hver behandling med Ruxience

Inden du får Ruxience, vil du få anden medicin (præmedicin), der forebygger eller mindsker mulige bivirkninger.

Hvor meget medicin skal du have og hvor ofte?

a) Hvis du behandles for non-Hodgkin-lymfom

- *Hvis du får Ruxience alene*
Ruxience gives en gang ugentligt i 4 uger. Gentagne behandlingsforløb med Ruxience er mulige.
- *Hvis du får Ruxience sammen med kemoterapi*
Ruxience gives samme dag som kemoterapien. Det vil sædvanligvis sige hver 3. uge, op til 8 gange.
- Hvis medicinen virker godt hos dig, kan du få Ruxience som vedligeholdelsesbehandling hver 2. eller 3. måned i op til 2 år. Lægen kan ændre dette afhængigt af, hvorledes medicinen virker på dig.
- Hvis du er under 18 år, vil du få Ruxience sammen med kemoterapi. Du vil få Ruxience op til 6 gange i en periode på 3,5 – 5,5 måneder.

b) Hvis du behandles for kronisk lymfatisk leukæmi

Hvis du behandles med Ruxience i kombination med kemoterapi, vil du få en infusion med Ruxience på dag 0 i serie 1 og derefter på dag 1 i hver af i alt 6 serier. Hver serie varer 28 dage. Kemoterapien skal gives efter infusionen med Ruxience. Din læge vil tage stilling til, om du samtidig skal have understøttende behandling.

c) Hvis du behandles for reumatoid artrit

Hvert behandlingsforløb består af to separate infusioner, der gives med 2 ugers mellemrum. Gentagne behandlingsforløb med Ruxience er mulige. Afhængigt af kliniske fund og symptomer på din sygdom, vil din læge bedømme, om du skal have mere Ruxience. Dette kan være om flere måneder.

d) Hvis du behandles for granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis

Hvert behandlingsforløb består af fire separate infusioner, der gives med én uges mellemrum. Du vil som regel få en indsprøjtning med binyrebarkhormon, inden behandlingen med Ruxience påbegyndes. Lægen kan give dig binyrebarkhormon-tabletter på et hvilket som helst tidspunkt for at behandle din tilstand.

Hvis du er 18 år eller derover og reagerer godt på behandlingen kan du få Ruxience som vedligeholdelsesbehandling. Dette vil blive givet som to separate infusioner med to ugers mellemrum, efterfulgt af én infusion hver 6. måned i mindst 2 år. Din læge kan beslutte at behandle dig i længere tid med Ruxience (op til 5 år), alt efter hvor godt du reagerer på medicinen.

e) Hvis du behandles for pemfigus vulgaris

Hvert behandlingsforløb består af to separate infusioner, der gives med 2 ugers mellemrum. Hvis du reagerer godt på behandlingen, kan du få Ruxience som vedligeholdelsesbehandling. Vedligeholdelsesbehandling vil gives 1 år og 18 måneder efter behandlingens start og herefter hver 6. måned efter behov. Din læge kan ændre dette, afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis det er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er lette til moderate men nogle kan være alvorlige og kræve behandling. Sjældent har nogle af disse bivirkninger været dødelige.

Infusionsreaktioner

Under eller inden for de første 24 timer af infusionen kan du få feber, kuldegysninger og rysten. Mindre hyppigt kan nogle patienter opleve smerte ved infusionsstedet, blærer, hudkløe, kvalme, træthed, hovedpine, vejrtrækningsbesvær, øget blodtryk, hvæsen, ubehag i halsen, hævelse af tunge eller hals, kløende eller løbende næse, opkastning, rødme eller hjertebanken, hjerteanfald eller lavt antal blodplader. Hvis du har hjerteproblemer eller angina pectoris kan symptomerne forværres.

Fortæl det straks til den person, der giver dig infusionen, hvis du eller dit barn oplever nogle af disse symptomer, da infusionshastigheden måske skal nedsættes eller stoppes. Du kan behøve yderligere behandling som antihistamin eller paracetamol. Når disse symptomer forsvinder eller forbedres, kan infusionen fortsættes. Ved de efterfølgende infusioner vil hyppigheden af disse reaktioner være mindre.

Hvis disse reaktioner er alvorlige, kan lægen vælge at stoppe behandlingen med Ruxience.

Infektioner

Kontakt straks lægen, hvis du eller dit barn får tegn på infektion, f.eks.:

- feber, hoste, ondt i halsen, brændende smerte ved vandladning eller følelse af svaghed eller almen utilpashed
- hukommelsestab, koncentrationsbesvær, besvær med at gå eller synstab – dette kan skyldes en meget sjælden, alvorlig hjerneinfektion, der i nogle tilfælde har været dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Risikoen for infektioner kan øges under behandling med Ruxience. Det vil ofte dreje sig om forkølelser, men der har været tilfælde af lungebetændelse, urinvejsinfektioner og alvorlige virusinfektioner. Disse er angivet under ”Andre bivirkninger”.

Hvis du behandles for reumatoid arthritis, granulomatose med polyangiitis, mikroskopisk polyangiitis eller pemfigus vulgaris vil du også finde denne information i patientkortet, som du har fået af lægen. Det er vigtigt, at du gemmer dette kort og viser det til din partner eller hjælper.

Hudsygdomme

Meget sjældent kan der forekomme alvorlige, eventuelt livstruende hudsygdomme med blærer. Rødme, ofte forbundet med blærer, kan forekomme på hud og slimhinder såsom på indersiden af munden, kønsdele eller øjenlåg og kan være ledsaget af feber. **Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever nogen af disse symptomer.**

Andre bivirkninger omfatter:

a) Hvis du eller dit barn behandles for non-Hodgkin-lymfom eller kronisk lymfatisk leukæmi

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- bakterie- eller virusinfektioner, bronchitis

- lavt antal hvide blodlegemer med eller uden feber eller lavt antal blodplader
- kvalme
- skaldede pletter i hårbunden, kulderystelser, hovedpine
- lavt immunforsvar, fordi indholdet af antistoffer i blodet, som beskytter mod infektion, kaldet immunglobuliner (IgG), falder.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- infektioner i blodet (sepsis), lungebetændelse, helvedesild, forkølelse, infektion i bronkierne, svampeinfektioner, infektioner af ukendt oprindelse, bihulebetændelse, leverbetændelse (hepatitis B)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi), lavt antal af alle blodlegemer
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- højt blodsukker, vægttab, hævelse i ansigt og krop, høje niveauer af enzymet LD (laktatdehydrogenase) i blodet, lavt indhold af kalk i blodet
- usædvanlig følelse i huden, f.eks. følelseløshed, prikken, stikken, brænden, myrekryb, nedsat følesans
- rastløshed, søvnproblemer
- udtalt rødme i ansigtet og andre områder af huden på grund af udvidede blodkar
- svimmelhed, nervøsitet
- tåreflåd, problemer med tårekanaler, irriterede øjne (konjunktivitis)
- ringen for ørerne, øresmerter
- hjerteproblemer, f.eks. hjerteanfald, uregelmæssig eller hurtig hjerteaktion (puls)
- højt eller lavt blodtryk (lavt blodtryk særligt når du rejser dig op)
- sammensnøring af musklerne i luftvejene, som forårsager hvæsende vejrtrækning (bronkospasme), inflammation (betændelseslignende reaktion), irritation i lungerne, halsen eller bihulerne, åndenød, løbende næse
- opkastning, diarré, mavesmerter, irritation eller sår i svælg eller mund, synkebesvær, forstoppelse, fordøjelsesproblemer
- spiseforstyrrelser, for lille fødeindtagelse, der medfører vægttab
- nældefeber, øget svedtendens, nattesved
- muskelproblemer, f.eks. muskelkramper, led- eller muskelsmerter, ryg- og nakkesmerter
- tumorsmerter
- almen utilpashed og træthed, rystelser, tegn på influenza
- svigt af mange organer.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blodprop, nedsat produktion og hurtigere ødelæggelse af røde blodlegemer (aplastisk hæmolytisk anæmi), hævede eller forstørrede lymfekirtler
- dårligt humør og manglende interesse eller glæde ved ting, nervøsitet
- smagsforstyrrelser, f.eks. at ting smager anderledes, end de plejer
- hjerteproblemer, f.eks. nedsat hjerteaktion eller brystmerter (angina)
- astma, kroppens organer får for lidt ilt
- opsvulmet mave.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- kortvarig stigning i antallet af bestemte antistoffer kaldet immunglobuliner i blodet (IgM), kemiske forstyrrelser i blodet forårsaget af nedbrydningen af døende kræftceller
- nerveskader i arme og ben, lammelse af ansigtet
- hjertesvigt
- irritation i blodkarrene, der kan medføre hudsymptomer
- vejrtrækningsstop
- beskadigelse af tarmvæggen
- svære hudproblemer med blister, der kan være livsfarlige. Rødme, ofte forbundet med blærer, kan forekomme på hud og slimhinder, såsom på indersiden af munden, kønsdele eller øjenlåg, og kan være ledsaget af feber

- nyresvigt
- svært synstab

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- forsinket fald i de hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader umiddelbart efter infusionen; dette kan rette sig, men kan i sjældne tilfælde være dødeligt
- høretab og tab af andre sanser

Børn og unge med non-Hodgkin-lymfom: Generelt svarede bivirkninger hos børn og unge med non-Hodgkin-lymfom til dem, der ses hos voksne med non-Hodgkin-lymfom eller kronisk lymfatisk leukæmi. De mest almindelige bivirkninger var feber med lavt antal af en type hvide blodlegemer (neutrofile), infektioner eller sår i mundens slimhinder og allergiske reaktioner (overfølsomhed).

b) Hvis du behandles for reumatoid artrit

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- infektioner som f.eks. lungebetændelse (bakteriel)
- smerte ved vandladning (urinvejsinfektion)
- allergiske reaktioner, som højst sandsynligt forekommer under infusion, men kan forekomme i op til 24 timer efter infusion
- ændringer i blodtryk, kvalme, udslæt, feber, en følelse af kløe, løbende eller stoppet næse og nysen, rysten, hurtig hjerterytme (puls) og træthed
- hovedpine
- ændringer i laboratorieundersøgelser udført af din læge. Disse ændringer inkluderer nedsat indhold af nogle specifikke proteiner i blodet (immunglobuliner), som hjælper med at beskytte mod infektioner

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- infektioner som f.eks. inflammation i bronkierne (bronkitis)
- en trykkende følelse eller en dunkende smerte bag næse, kinder og øjne (bihulebetændelse), ondt i maven, opkastning og diarré, vejrtrækningsproblemer
- fodsvamp
- høje kolesterolniveauer i blodet
- unormal fornemmelse i huden, såsom følelsesløshed, snurren, prikken eller brænden, iskias, migræne, svimmelhed
- hårtab
- angst, depression
- fordøjelsesbesvær, diarré, sure opstød, irritation og/eller sår dannelse i halsen og munden
- smerter i maven, ryg, muskler og/eller led

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- væskeophobning i ansigtet og kroppen
- vævsirritation, irritation og/eller tæthed i lunger og hals, hoste
- hudreaktioner herunder nældefeber, kløe og udslæt
- allergiske reaktioner herunder hvæsende vejrtrækning og åndenød, hævelse af ansigt og tunge, kollaps

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- et kompleks af symptomer, som forekommer inden for nogle få uger efter en infusion med rituximab, herunder allergiske reaktioner, såsom udslæt, kløe, ledsmerter, hævede lymfekirtler og feber
- alvorlige, eventuelt livstruende hudsygdomme med blærer. Rødme, ofte forbundet med blærer, kan forekomme på hud og slimhinder, såsom på indersiden af munden, kønsdele eller øjenlåg og kan være ledsaget af feber

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data):

- alvorlig virusinfektion

Andre sjældent rapporterede bivirkninger af rituximab inkluderer nedsættelse i antallet af hvide blodlegemer (neutrofiler), som hjælper med at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan være alvorlige (se venligst information om **Infektioner** i dette afsnit).

c) Hvis du eller dit barn behandles for granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- infektioner som f.eks. luftvejsinfektioner, urinvejsinfektion (smerter ved vandladning), forkølelse og herpesudbrud
- allergiske reaktioner, som normalt forekommer under infusionen, men kan forekomme i op til 24 timer efter infusion
- diarré
- hoste eller kortåndethed
- næseblod
- forhøjet blodtryk
- smerter i led eller ryg
- muskelspasmer eller -rysten
- svimmelhed
- rysten (ofte på hænderne)
- søvnbesvær
- hævede hænder eller ankler

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- fordøjelsesbesvær
- forstoppelse
- udslæt, inklusive akne eller uren hud
- ansigtsrødme eller rød hud
- feber
- stoppet eller løbende næse
- muskelkramper eller ømme muskler
- smerter i muskler eller hænder og fødder
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- lavt antal blodplader
- forhøjet kalium i blodet
- ændringer i hjerterytmen, eller hjertet slår hurtigere end normalt

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- alvorlige, eventuelt livstruende hudsygdomme med blærer. Rødme, ofte forbundet med blærer, kan forekomme på hud og slimhinder, såsom på indersiden af munden, kønsdele eller øjenlåg og kan være ledsaget af feber
- genoplussen af tidligere hepatitis B-infektion

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data):

- alvorlig virusinfektion

Børn og unge med granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis

Bivirkninger hos børn og unge med granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis var generelt af samme type som set hos voksne med granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis. De mest almindelige bivirkninger er infektioner, allergiske reaktioner og kvalme.

d) Hvis du behandles for pemfigus vulgaris

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- allergiske reaktioner, som normalt forekommer under infusionen, men kan forekomme i op til 24 timer efter infusion
- hovedpine
- infektioner såsom infektioner i brystet
- langvarig depression
- hårtab

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- infektioner som f.eks. forkølelse, herpesudbrud, øjeninfektion, trøske og urinvejsinfektioner (smerter ved vandladning)
- humørsvingninger såsom irritabilitet og depressione
- hudsygdomme såsom kløe, nældefeber og godartede knuder
- træthed og svimmelhed
- feber
- led- eller rygsmerter
- smerter i maven
- smerter i musklerne
- hjertet slår hurtigere end normalt

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data):

- alvorlig virusinfektion

Ruxience kan også ændre resultaterne på de blodprøver, som lægen har bestilt.

Hvis du får Ruxience sammen med anden medicin, kan nogle bivirkninger være forårsaget af den anden medicin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ruxience indeholder:

- Aktivt stof: rituximab.
Hætteglasset med 10 ml indeholder 100 mg rituximab (10 mg/ml).
Hætteglasset med 50 ml indeholder 500 mg rituximab (10 mg/ml)
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, dinatriumedetat, polysorbit 80, saccharose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Ruxience er en klar til let opaliserende, farveløs til lysebrunlig-gul opløsning, som koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

10 ml hætteglas - pakning med 1 hætteglas

50 ml hætteglas - pakning med 1 hætteglas

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.