

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

MabThera 100 mg innrennslisþykkni, lausn
MabThera 500 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

MabThera 100 mg innrennslisþykkni, lausn

Hver ml inniheldur 10 mg af rítúxímab.
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af rítúxímab.

MabThera 500 mg innrennslisþykkni, lausn

Hver ml inniheldur 10 mg af rítúxímab.
Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 500 mg af rítúxímab.

Rítúxímab er einstofna músa/manna mótefni, framleitt með erfðatækni úr vefjum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna (chimeric), þ.e. glýkósýlerað immúnóglóbúlín samsett úr manna IgG1 óbreytilegu svæði og breytilegu svæði með röðum af músa léttum-keðjum og þungum-keðjum. Mótefnið er framleitt í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) og hreinsað með sækiskiljun (affinity chromatography) og jónaskiptum, þar á meðal með sértæku veirudrápi og brotnámi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 2,3 mmól (52,6 mg) af natríum.
Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 11,5 mmól (263,2 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus vökvi með pH 6,2 – 6,8 og osmólstyrk 324 – 396 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð

MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein á III.-IV. stigi sem hafa ekki fengið meðferð áður.

MabThera er ætlað til viðhaldsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein sem svarar innleiðslumeðferð (induction therapy).

MabThera einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein á III.-IV. stigi sem eru ónæmir fyrir krabbameinslyfjameðferð eða eru að fá endurkomu sjúkdóms í annað sinn eða oftast eftir lyfjameðferð.

MabThera, gefið með CHOP krabbameinslyfjakúr (cýklófosfamíð, doxórúbisín, vínkristín, prednisólón), er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD20 jákvætt, dreift, stórfrumu B eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð.

MabThera, gefið ásamt krabbameinslyfjum, er ætlað til meðferðar hjá börnum og unglingum (á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára) með langt gengið, CD20 jákvætt, dreift stórfrumu B-eítílæxli (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), Burkitt eítílæxli (Burkitt lymphoma, BL)/Burkitt hvítblæði (mature B-cell acute leukaemia, BAL) eða Burkitt-líkt eítílæxli (Burkitt-like lymphoma, BLL), sem ekki hefur áður verið meðhöndlað.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði

MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað og endurkomið/þrálátt langvinnt eítílfrumuhvítblæði. Aðeins takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um verkun og öryggi hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með einstofna mótrefni, s.s. MabThera, og hjá sjúklingum sem hafa svarað illa MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Sjá kafla 5.1 varðandi frekari upplýsingar.

Iktisýki

MabThera ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með alvarlega, virka iktisýki þar sem svörun hefur verið ónóg eða óþol hefur myndast gegn öðrum sjúkdómstemplandi gígartýfjum (DMARD) að meðtalinni meðferð með einum eða fleiri TNF (tumor necrosis factor) blokkum.

Sýnt hefur verið fram á að MabThera hægir á framgangi liðskemmda samkvæmt röntgenmyndum og bætir starfsemi þegar það er gefið ásamt metótrexati.

Hnúðaeðabólga (granulomatosis with polyangiitis) og smásæ fjölæðabólga (microscopic polyangiitis)

MabThera ásamt sykursturum er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega virka hnúðaeðabólgu (granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)) og smásæja fjölæðabólgu (microscopic polyangiitis (MPA)).

MabThera ásamt sykursturum er ætlað til að koma á sjúkdómshléi hjá börnum (á aldrinum 2 ára til allt að 18 ára) með alvarlega, virka hnúðaeðabólgu (GPA) og smásæja fjölæðabólgu (MPA).

Langvinn blöðrusótt (pemphigus vulgaris)

MabThera er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með miðlungi alvarlega eða alvarlega langvinna blöðrusótt (pemphigus vulgaris).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á MabThera í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er við hendina og undir nánu eftirliti reynds læknis eða hjúkrunarfræðings (sjá kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf og fyrirbyggjandi lyfjagjöf

Allar ábendingar

Lyfjaforgjöf sem samanstendur af hitalækkandi lyfi og andhistamíni, t.d. parasetamól og dífenhýdrámín, á alltaf að gefa fyrir hverja gjöf MabThera.

Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Hjá fullorðnum sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð eða langvinnt eitilfrumuhvítblæði ætti að hafa í huga lyfjaforgjöf með sykurstera ef MabThera er ekki gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur sykurstera.

Hjá börnum með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð á að gefa parasetamól og H1 andhistamínlyf (dífenhýdramín eða jafngilt) sem lyfjaforgjöf 30 til 60 mínútum áður en innrennsli MabThera er hafið. Auk þess á að gefa prednisón eins og lýst er í töflu 1.

Ráðlögð er fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem felur í sér nægilega vökvainntöku og gjöf lyfja sem takmarka myndun þvagsýru (uricostatics). Þetta skal hefja 48 tímum áður en meðferð hefst til að minnka líkur á æxlissundrunar heilkenni. Ráðlagt er að gefa sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði þar sem eitilfrumufjöldi er $> 25 \times 10^9/L$ prednisón/prednisólón 100 mg í æð stuttu fyrir innrennsli MabThera til þess að draga úr líkum á og minnka alvarleika bráðra innrennslisviðbragða og/eða cýtókínlosunarheilkenni.

Iktsýki, hnúðaðabólga, smásæja fjölæðabólga og langvinn blöðrusótt

Hjá sjúklingum með iktsýki, hnúðaðabólgu, smásæja fjölæðabólgu eða langvinna blöðrusótt á að ljúka lyfjaforgjöf með 100 mg af metýlprednisólóni í æð 30 mínútum fyrir hvert innrennsli MabThera til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslisviðbragða.

Hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu er ráðlagt að gefa metýlprednisólón í æð í 1 til 3 daga í 1000 mg skömmtum á dag fyrir fyrsta innrennsli MabThera (gefa má síðasta skammt af metýlprednisólóni sama dag og fyrsta innrennsli MabThera). Þessu á að fylgja eftir með prednisóni til inntöku, 1 mg/kg/dag (ekki yfir 80 mg/dag, draga á úr skömmtum eins hratt og hægt er miðað við klínískar þarfar sjúklingsins) meðan á 4 vikna upphafsmeðferð með MabThera stendur og eftir að henni lýkur.

Ráðlagt er að veita fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með hnúðaðabólgu/smásæja fjölæðabólgu og fullorðnum sjúklingum með langvinna blöðrusótt meðan á meðferð með MabThera stendur og eftir að henni lýkur, eftir því sem við á samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Hjá börnum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu á að gefa metýlprednisólón í æð fyrir fyrsta innrennsli MabThera, í 3 daglegum skömmtum sem nema 30 mg/kg/dag (ekki yfir 1 g/dag), til meðferðar við einkennum alvarlegrar æðabólgu. Gefa má allt að þrjá viðbótarskammta af metýlprednisólóni sem nema 30 mg/kg í æð fyrir fyrsta innrennsli MabThera.

Að lokinni gjöf metýlprednisólóns í æð eiga sjúklingar á barnsaldri að fá prednisón til inntöku í skömmtum sem nema 1 mg/kg/dag (ekki yfir 60 mg/dag) og eru síðan minnkaðir eins hratt og hægt er með tilliti til klínískrar þarfar (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Mikilvægt er að aðgæta merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingum sé gefið rétt lyfjaform (lyf til notkunar í bláæð eða stungulyf til notkunar undir húð), samkvæmt ávísun.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af MabThera. Þegar MabThera er gefið ásamt krabbameinslyfjum á að minnka skammta af krabbameinslyfjunum með venjubundnum hætti.

Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð

Hnútótt eitilfrumukrabbamein

Samsett meðferð

Ráðlagður skammtur af MabThera ásamt krabbameinslyfjum sem innleiðslumeðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir eða eru með endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein er: 375 mg/m² líkamsyfirborðs í lotu, í allt að 8 lotur.

MabThera á að gefa á 1. degi hvernar lyfjameðferðarlotu, eftir að sykursterahluti lyfjameðferðarinnar hefur verið gefinn í bláæð, ef það á við.

Viðhaldsmeðferð

- Áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af MabThera sem viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumukrabbamein sem hafa svarað innleiðslumeðferð er: 375 mg/m² líkamsyfirborðs einu sinni á 2 mánaða fresti (byrjað 2 mánuðum eftir síðasta skammt innleiðslumeðferðar) fram að versnun sjúkdóms eða að hámarki í tvö ár (alls 12 innrennsli).

- Endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af MabThera sem viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein sem hafa svarað innleiðslumeðferð er: 375 mg/m² líkamsyfirborðs einu sinni á 3 mánaða fresti (byrjað 3 mánuðum eftir síðasta skammt innleiðslumeðferðar) fram að versnun sjúkdóms eða að hámarki í tvö ár (alls 8 innrennsli).

Einlyfjameðferð

Endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af MabThera einlyfjameðferð sem innleiðslumeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein á III.-IV. stigi sem eru ónæmir fyrir krabbameinslyfjameðferð eða eru að fá endurkomu sjúkdóms í annað sinn eða oftar eftir lyfjameðferð er: 375 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í fjórar vikur.

Fyrir endurmeðferð með MabThera einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem hafa svarað fyrri MabThera einlyfjameðferð fyrir endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein er ráðlagður skammtur: 375 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í fjórar vikur (sjá kafla 5.1).

Dreift, stórfrumu B eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð, hjá fullorðnum sjúklingum

MabThera á að nota ásamt CHOP lyfjameðferð. Ráðlagður skammtur er 375 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn á 1. degi hvernar lyfjameðferðarlotu í 8 lotur eftir að sykursterahluti CHOP hefur verið gefinn sem innrennsli í bláæð. Öryggi og verkun MabThera þegar það er gefið ásamt öðrum lyfjameðferðum við dreifðu, stórfrumu B eitilfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð hefur ekki verið staðfest.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur af MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlaðan eða endurkominn/þrálátan sjúkdóm er 375 mg/m² líkamsyfirborðs gefið á degi 0 í fyrstu meðferðarlotu. Síðan er gefið 500 mg/m² líkamsyfirborðs á 1. degi hvernar meðferðarlotu þar á eftir, í heildina 6 meðferðarlotur. Krabbameinslyfjameðferð ætti að gefa eftir MabThera innrennsli.

Iktsýki

Afhenda skal sjúklingum á meðferð með MabThera öryggiskort fyrir sjúklinga við hvert innrennsli.

Meðferðarlota með MabThera felst í 1000 mg innrennsli í bláæð tvisvar sinnum. Ráðlagður skammtur af MabThera er 1000 mg í innrennsli í bláæð og síðan annað 1000 mg innrennsli í bláæð tveimur vikum síðar.

Meta á þörfina fyrir frekari meðferðarlotur 24 vikum eftir fyrri lotu. Þá á að endurtaka meðferðina ef eftirstöðvar eru af sjúkdómsvirkni, annars á að fresta endurtekningu meðferðar þar til sjúkdómsvirkni kemur aftur fram.

Fyrirliggjandi gögn sýna að klínískri svörun er oftast náð innan 16-24 vikna af fyrstu meðferðarlotu. Áframhaldandi meðferð ætti að vera vandlega ígrunduð hjá sjúklingum sem ekki sýna árangur meðferðar innan þessa tímabils.

Hnúðæðabólga og smásæ fjölæðabólga

Afhenda skal sjúklingum á meðferð með MabThera öryggiskort fyrir sjúklinga við hvert innrennsli.

Meðferð til að koma á sjúkdómshléi hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af MabThera til að koma á sjúkdómshléi hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðæðabólgu og smásæja fjölæðabólgu er 375 mg/m² líkamsyfirborðs, gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í 4 vikur (alls fjögur innrennsli).

Viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum

Eftir að sjúkdómshléi hefur verið komið á með MabThera á ekki að hefja viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðæðabólgu og smásæja fjölæðabólgu fyrr en 16 vikum eftir síðasta innrennsli MabThera.

Eftir að sjúkdómshléi hefur verið komið á með öðrum hefðbundnum ónæmisbælandi lyfjum á að hefja viðhaldsmeðferð með MabThera á fyrstu 4 vikunum eftir að sjúkdómshléi er náð.

Gefa á MabThera sem tvö 500 mg innrennsli í bláæð með tveggja vikna millibili, sem síðan er fylgt eftir með 500 mg innrennsli í bláæð á 6 mánaða fresti. Sjúklingar eiga að fá MabThera í a.m.k. 24 mánuði eftir að sjúkdómshléi er náð (engin klínísk ummerki eða einkenni). Læknar ættu að íhuga að halda viðhaldsmeðferð með MabThera lengur áfram, í allt að 5 ár, hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á bakslagi.

Langvinn blöðrusótt

Afhenda skal sjúklingum á meðferð með MabThera öryggiskort fyrir sjúklinga við hvert innrennsli.

Ráðlagður skammtur af MabThera til meðferðar við langvinnri blöðrusótt er 1000 mg, gefin sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir tveimur vikum síðar með öðru 1000 mg innrennsli í bláæð ásamt sykursterum í minnkandi skömmtum.

Viðhaldsmeðferð

Gefa á 500 mg sem innrennsli í bláæð til viðhaldsmeðferðar í mánuði 12 og 18 og síðan á 6 mánaða fresti ef þörf er á, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Meðferð við bakslagi

Við bakslag má gefa sjúklingi 1000 mg í bláæð. Heilbrigðisstarfsmenn eiga einnig að íhuga að hefja aftur eða auka gjöf sykurstera, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Ekki má gefa síðari innrennsli fyrr en 16 vikur eru liðnar frá fyrra innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð

Hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára með langt gengið, CD20 jákvætt, DLBCL/BL/BAL/BLL, sem ekki hefur áður verið meðhöndlað, á að gefa MabThera ásamt altækri LMB-krabbameinsmeðferð (Lymphome Malin B) (sjá töflur 1 og 2). Ráðlagður skammtur af MabThera er 375 mg/m² líkamsyfirborðs, gefið með innrennsli í bláæð. Ekki þarf að breyta skömmtum af MabThera að öðru leyti en aðlaga þá að líkamsyfirborði.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MabThera hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára við notkun við öðrum ábendingum en langt gengnu, CD20 jákvæðu, DLBCL/BL/BAL/BLL sem ekki hefur áður verið meðhöndlað. Eingöngu liggja fyrir takmörkuð gögn um sjúklinga yngri en 3 ára. Frekari upplýsingar eru í kafla 5.1.

Ekki á að nota MabThera handa börnum frá fæðingu að < 6 mánaða aldri með CD20 jákvætt, dreift stórfrumu B-eitilæxli (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 Skömmtun MabThera við notkun við eitilfrumukrabbmeini sem ekki er af Hodgkins gerð hjá börnum

Meðferðarlota	Dagur meðferðar	Lýsing á lyfjagjöf
Forstig (COP)	Ekkert MabThera gefið	-
1. innleiðslulota (induction course) (COPDAM1)	Dagur -2 (samsvarar degi 6 á forstigi) 1. innrennsli MabThera	Í fyrstu innleiðslulotu er prednisón gefið sem hluti krabbameinsmeðferðar og á að gefa það á undan MabThera.
	Dagur 1 2. innrennsli MabThera	MabThera er gefið 48 klukkustundum eftir fyrsta innrennsli MabThera.
2. innleiðslulota (COPDAM2)	Dagur -2 3. innrennsli MabThera	Í 2. innleiðslulotu er prednisón ekki gefið um leið og MabThera.
	Dagur 1 4. innrennsli MabThera	MabThera er gefið 48 klukkustundum eftir þriðja innrennsli MabThera.
1. styrkingarlota (consolidation course) (CYM/CYVE)	Dagur 1 5. innrennsli MabThera	Prednisón er ekki gefið um leið og MabThera.
2. styrkingarlota (CYM/CYVE)	Dagur 1 6. innrennsli MabThera	Prednisón er ekki gefið um leið og MabThera.
1. viðhaldslota (maintenance course) (M1)	Dagar 25 til 28 í 2. styrkingarlotu (CYVE) Ekkert MabThera gefið	Hefst þegar heildarfjöldi blóðfrumna hefur verið endurheimtur eftir 2. styrkingarlotu (CYVE) þannig að heildarfjöldi daufkyrninga sé orðinn > 1,0 x 10 ⁹ /l og heildarfjöldi blóðflagna sé orðinn > 100 x 10 ⁹ /l.
2. viðhaldslota (M2)	Dagur 28 í 1. viðhaldslotu (M1) Ekkert MabThera gefið	-
COP = Cýklófosfamíð, Vinkristín, Prednisón; COPDAM = Cýklófosfamíð, Vinkristín, Prednisólón, Doxórúbísín, Metótrexat; CYM = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), Metótrexat; CYVE = CYtarabín (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

Tafla 2 Meðferðaráætlun fyrir börn með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð: Samhliða gjöf krabbameinslyfja og MabThera

Meðferðaráætlun	Stigun sjúklinga	Lýsing á lyfjagjöf
Hópur B	III. stigs með há gildi LDH ($> N \times 2$), IV. stigs mein greinist ekki í miðtaugakerfi	Forstigi fylgt eftir með 4 meðferðarlotum: 2 innleiðslulotur (induction courses, COPADM) með háskammta metótrexati $3g/m^2$ og 2 styrkingarlotur (consolidation courses, CYM)
Hópur C	Hópur C1: BAL greinist ekki í miðtaugakerfi, IV. stigs mein & BAL greinist í miðtaugakerfi en ekki í heila- og mænuvökva Hópur C3: BAL greinist í heila- og mænuvökva, IV. stigs mein greinist í heila- og mænuvökva	Forstigi fylgt eftir með 6 meðferðarlotum: 2 innleiðslulotur (COPADM) með háskammta metótrexati $8g/m^2$, 2 styrkingarlotur (CYVE) og 2 viðhaldslotur (M1 og M2)
Gefa á næstu meðferðarlotur um leið og endurheimt blóðfrumufjölda og ástand sjúklingsins leyfa, nema viðhaldslotur, sem gefnar eru á 28 daga fresti		
BAL = Burkitt hvítblæði (mature B-cell acute leukaemia); LDH = laktat dehydógenasi		

Hnúðaeðabólga og smásæ fjölæðabólga

Meðferð til að koma á sjúkdómshléi

Ráðlagður skammtur af MabThera til að koma á sjúkdómshléi hjá börnum með alvarlega, virka hnúðaeðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu er $375 mg/m^2$ líkamsyfirborðs, gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í 4 vikur.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MabThera hjá börnum á aldrinum 2 til allt að 18 ára við notkun við öðrum ábendingum en alvarlegri, virkri hnúðaeðabólgu eða smásæri fjölæðabólgu. Ekki á að nota MabThera handa börnum undir 2 ára aldri með alvarlega, virka hnúðaeðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu, þar sem hugsanlegt er að ónæmissvar við barnabólusetningum gegn algengum barnasjúkdómum (t.d. mislingum, hettusótt, rauðum hundum og mænusótt), sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu, verði ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir skammtaöðlogun hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Lyfjagjöf

Allar ábendingar

Gefa á blandaða MabThera lausnina sem innrennsli í bláæð um sérstakan æðalegg. Ekki á að gefa blandaðar innrennslislausnirnar sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.

Fylgjast á grannt með því hvort sjúklingar fái cýtókínlosunarheilkenni (sjá kafla 4.4). Ef upp koma vísbendingar um alvarleg viðbrögð hjá sjúklingum, einkum alvarlega andnað, berkjukrampa eða súrefnisskort, skal stöðva innrennsli tafarlaust. Þá þarf að meta það hvort sjúklingar með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð sýni merki um æxlissundrunar heilkenni (tumor lysis syndrome) m.a. með viðeigandi blóðprófum og með lungnamynd fyrir lungnaíferð. Ekki á að hefja innrennslið aftur hjá neinum sjúklingum fyrr en öll einkenni hafa hjaðnað og rannsóknargildi og lungnamynd eru orðin eðlileg. Þá má hefja aftur upphaflegt innrennsli, en einungis á hálfum fyrri

hraða. Komi sömu, alvarlegu aukaverkanirnar fram öðru sinni, á í hverju tilviki fyrir sig að íhuga alvarlega að hætta meðferð.

Það dregur venjulega úr vægum eða fremur vægum innrennslistengdum viðbrögðum (kafla 4.8) með því að minnka innrennslisþraða. Innrennslisþraða má síðan auka þegar einkenni hjaðna.

Eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð, langvinnt eitilfrumuhvítblæði, iktsýki, langvinn blöðrusótt hjá fullorðnum sjúklingum, hnúðaðabólga og smásæ fjölæðabólga hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri

Fyrsta innrennsli

Ráðlagður upphafshraði innrennslis er 50 mg/klst.; eftir fyrstu 30 mínúturnar má auka hraðann um 50 mg/klst. á 30 mínútna fresti í að hámarki 400 mg/klst.

Síðari innrennsli

Síðari skammta af MabThera má gefa sem innrennsli með upphafshraða 100 mg/klst. og auka um 100 mg/klst. á 30 mínútna fresti í hámark 400 mg/klst.

Eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð - sjúklingar á barnsaldri

Fyrsta innrennsli

Ráðlagður upphaflegur innrennslisþraði er 0,5 mg/kg/klst (að hámarki 50 mg/klst); auka má hraðann um 0,5 mg/kg/klst á 30 mínútna fresti ef engin ofnæmisviðbrögð eða innrennslistengd viðbrögð koma fram, í að hámarki 400 mg/klst.

Síðari innrennsli

Gefa má síðari skammta af MabThera með upphaflegum innrennslisþraða sem nemur 1 mg/kg/klst (að hámarki 50 mg/klst); auka má hraðann um 1 mg/kg/klst á 30 mínútna fresti, í að hámarki 400 mg/klst.

Sjúklingar með iktsýki

Val um að gefa síðari innrennsli með meiri hraða

Ef sjúklingar hafa ekki fundið fyrir alvarlegum innrennslistengdum aukaverkunum við fyrsta eða síðari innrennsli af 1000 mg skammti af MabThera, sem gefin voru með venjulegri innrennslisáætlun, má gefa annað og síðari innrennsli með meiri hraða og nota sömu þéttni og í fyrri innrennsli (250 ml með 4 mg/ml þéttni). Hefja á innrennslið með hraðanum 250 mg/klukkustund fyrstu 30 mínúturnar og halda því svo áfram með hraðanum 600 mg/klukkustund næstu 90 mínútur. Ef sjúklingurinn þolir hraðara innrennslið má nota þann innrennslisþraða við síðari innrennsli.

Ekki á að gefa sjúklingum með klínískt marktæka hjarta- eða æðakvilla, þ.m.t. hjartsláttartruflanir, eða sem hafa fengið alvarleg innrennslisviðbrögð við fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum eða rítúximabi, innrennsli með auknum innrennslisþraða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, próteinum úr músum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virk, alvarleg sýking (sjá kafla 4.4). Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu.

Alvarleg hjartabilun (New York Heart Association, flokkur IV) eða alvarlegur, ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur, eingöngu við notkun við iktsýki, hnúðaðabólgu, smásærri fjölæðabólgu og langvinnri blöðrusótt (sjá kafla 4.4 varðandi aðra hjartasjúkdóma).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Afhenda verður öllum sjúklingum sem fá MabThera við iktsýki, hnúðaðabólgu, smásærri fjölæðabólgu eða langvinnri blöðrusótt öryggiskort fyrir sjúklinga við hvert innrennsli. Öryggiskortið inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar fyrir sjúklinga varðandi hugsanlega aukna áhættu á sýkingum, þ.m.t. ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML).

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um banvæn tilfelli PML eftir notkun MabThera til meðferðar við iktsýki og sjálfsónæmissjúkdómum [þ.m.t. rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus, SLE) og æðabólga] og við notkun MabThera við eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnu eitilfrumuhvítblæði eftir markaðssetningu lyfsins (þar sem meirihluti sjúklinga hafði fengið MabThera ásamt krabbameinslyfjum eða sem hluta af blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu). Fylgjast skal reglulega með nýjum eða versnandi einkennum frá taugakerfi sem gætu bent til PML. Ef grunur leikur á að um PML sé að ræða skal fresta frekari skammtagjöf þar til PML er útilokuð. Læknirinn skal meta sjúklinginn til að ákvarða hvort einkennin séu vísbendingar um starfstruflun í taugakerfi og ef svo er hvort einkennin bendi hugsanlega til PML. Íhuga skal að leita álits hjá sérfræðingi í taugasjúkdómum ef talin er ástæða til út frá klínískum einkennum.

Ef einhver vafi er fyrir hendi skal íhuga frekara mat, þar á meðal segulómsskoðun helst með skuggaefni, prófa fyrir JC veiru DNA í heila- og mænuvökva og að endurtaka taugafræðilegt mat.

Læknirinn skal einkum vera á varðbergi gagnvart einkennum sem benda til PML sem ekki er víst að sjúklingurinn taki eftir (t.d. vitsmunalegum, taugafræðilegum eða sálrænum einkennum). Einnig á að ráðleggja sjúklingum að láta maka sinn eða umönnunaraðila vita af meðferðinni þar sem þeir gætu orðið varir við einkenni sem sjúklingarnir verða ekki varir við.

Ef sjúklingur fær PML skal hætta notkun MabThera til frambúðar. Eftir að ónæmiskerfið hefur náð sér að nýju hjá ónæmisbældum sjúklingum með PML hafa komið fram tilvik þar sem sjúkdómurinn hefur staðið í stað eða komið fram bati. Ekki er enn ljóst hvort það að greina PML snemma og stöðva meðferð með MabThera geti leitt til þess að sjúkdómurinn standi í stað eða fari batnandi.

Hjartakvillar

Hjartaöng, hjartsláttartruflanir svo sem gáttaflökt og -tif, hjartabilun og/eða hjartadrep hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu MabThera. Því á að fylgjast vel með sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm og/eða eru í krabbameinslyfjameðferð sem hefur eituráhrif á hjarta (sjá innrennslistengd viðbrögð hér fyrir neðan).

Sýkingar

Með tilliti til verkunarháttar MabThera og vitneskju um mikilvægt hlutverk B-eitilfrumna í viðhaldi eðlilegs ónæmissvars, gætu sjúklingar verið í aukinni hættu á sýkingum eftir meðferð með MabThera (sjá kafla 5.1). Alvarlegar sýkingar, þar með talin dauðsföll, geta átt sér stað meðan á MabThera meðferð stendur (sjá kafla 4.8). MabThera á ekki að gefa sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu (t.d. berklar, blóðsýking og tækifærissýkingar, sjá kafla 4.3) eða alvarlega ónæmisbældum sjúklingum (t.d. þar sem gildi CD4 eða CD8 eru mjög lág). Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun MabThera hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða undirliggjandi ástand sem getur gert sjúklinga enn móttækilegri fyrir alvarlegri sýkingu, t.d. gammaglóbúlínlækkun

(sjá kafla 4.8). Mælt er með því að mæla þéttni immúnóglóbúlína áður en meðferð með MabThera er hafin.

Sjúklinga sem tilkynna um einkenni sýkingar í kjölfar MabThera meðferðar á að meta tafarlaust og meðhöndla á viðeigandi hátt. Áður en frekari MabThera meðferðarlotur eru gefnar, á að endurmeta sjúklinga fyrir mögulegri hættu á sýkingu.

Upplýsingar um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) eru í kaflanum um PML hér fyrir ofan.

Tilkynnt hefur verið um mengis- og heilabólgu af völdum enteróveira, þ.m.t. banvæn tilvik, eftir notkun rítúxímabs.

Lifrabólga B

Tilkynnt hefur verið um tilfelli af endurkomu lifrabólgu B hjá einstaklingum sem fengu MabThera að meðtöldum tilfellum lifrabólgu sem reyndust banvæn. Flestir þessara einstaklinga fengu einnig frumudrepani krabbameinslyfjameðferð. Takmarkaðar upplýsingar úr einni rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt langvinnt eitilfrumuhvítblæði benda til þess að MabThera meðferð geti einnig haft slæm áhrif á útkomu frumsýkingar lifrabólgu B.

Allir sjúklingar skulu skimaðir fyrir lifrabólgu B veiru (HBV) áður en meðferð með MabThera hefst. Hún á að lágmarki að greina yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veiru (hepatitis B surface antigen, HBsAg) og mótefni gegn kjarnamótefnavaka lifrabólgu B veiru (hepatitis B core antibody, HBcAb). Auk þeirra má greina aðra viðeigandi lífvísa, samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Sjúklingar með virka lifrabólgu B mega ekki fá meðferð með MabThera. Sjúklingar með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (annaðhvort HBsAg eða HBcAb) eiga að ráðfæra sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð hefst og þarf að fylgjast með þeim og meðhöndla þá með venjubundnum hætti til að forðast endurvirkjun lifrabólgu B.

Falskar neikvæðar niðurstöður sermisprófa fyrir sýkingar

Vegna hættu á fölskum neikvæðum niðurstöðum sermisprófa fyrir sýkingar á að íhuga að beita öðrum greiningaraðferðum hjá sjúklingum sem sýna einkenni sem benda til mjög sjaldgæfra smitsjúkdóma, t.d. Vestur-Nílar veiru (West Nile virus) og Borrelia-sýkingar í taugakerfi (neuroborreliosis).

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, svo sem húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.8). Ef slík viðbrögð koma fram og grunur leikur á að þau tengist notkun MabThera á að hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.

Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Innrennslistengd viðbrögð

MabThera tengist innrennslistengdum viðbrögðum, sem geta tengst losun cýtókína og/eða annarra frumuboðefna. Klínískt getur verið erfitt að greina cýtókínlosunarheilkenni frá bráðum ofnæmisviðbrögðum.

Slíkum viðbrögðum, þ.m.t. cýtókínlosunarheilkenni, æxlissundrunarheilkenni og bráðaofnæmis- eða ofnæmisviðbrögðum, er lýst hér fyrir neðan.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg innrennslistengd viðbrögð sem leitt hafa til dauða við notkun MabThera í bláæð eftir markaðssetningu lyfsins, og hafa þau komið fram frá 30 mínútum til 2 klukkustundum eftir að fyrsta innrennsli MabThera er hafið. Þau einkennast af áhrifum á lungu og meðal þeirra voru stundum hröð æxlissundrun og einkenni æxlissundrunarheilkennis, auk hita, hrolls, stirðleika, lágþrýstings, ofsakláða, ofsabjúgs og annarra einkenna (sjá kafla 4.8).

Alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni lýsir sér með mikilli andnauð, sem oft fylgja berkjukrampar og súrefnisskortur, auk hita, hrolls, stirðleika, ofsakláða og ofsabjúgs. Þessu heilkenni geta tengst sum

einkenni æxlissundrunar heilkennis, svo sem þvagsýrudreyri, hátt kalíum í blóði, lágt kalsíum í blóði, hátt fosfat í blóði, bráð nýrnabilun, hækkun ensímsins laktat dehydógenasa (LDH), auk bráðrar öndunarbílunar og dauða. Bráðri öndunarbílun geta fylgt millivefsíferð eða bjúgur í lungum sem sést á lungnamynd. Heilkennið kemur oft í ljós innan einnar eða tveggja klukkustunda frá því að fyrsta innrennsli hófst. Sjúklingar með sögu um skerta lungnastarfsemi eða þeir sem eru með æxlisíferð í lungum geta frekar átt á hættu að árangur verði lélegur og þarf að meðhöndla þá með aukinni varúð.

Ef sjúklingar fá alvarlegt cytókínlosunarheilkenni, á að stöðva innrennsli tafarlaust (sjá kafla 4.2) og veita kröftuga einkennameðferð. Þar sem klínísk einkenni sem hjaðna í byrjun geta versnað síðar, á að fylgjast vel með þessum sjúklingum þar til æxlissundrunar heilkenni og lungnaíferð hafa hjaðnað eða verið útilokuð. Frekari meðferð sjúklinga eftir að einkenni og teikn hafa horfið að fullu hefur einstöku sinnum valdið því að alvarlegt cytókínlosunarheilkenni hefur komið fram aftur.

Sjúklinga með mikla æxlisbyrði eða með mikinn fjölda ($\geq 25 \times 10^9/l$) illkynja frumna í líkamanum, eins og sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði, sem geta verið í meiri hættu á að fá sérstaklega alvarlegt cytókínlosunarheilkenni, á að meðhöndla mjög varlega. Fylgjast á gaumgæfilega með þessum sjúklingum meðan á fyrsta innrennsli stendur. Íhuga skal hvort minnka eigi innrennslishraða í fyrsta innrennsli hjá þessum sjúklingum eða skipta skammtinum á tvo daga í fyrstu meðferðarlotu og öðrum lotum eftir það ef eitilfrumufjöldi er enn $> 25 \times 10^9/l$.

Alls kyns aukaverkanir tengdar innrennsli hafa sést hjá 77% sjúklinga sem fengið hafa MabThera (þar með talið cytókínlosunarheilkenni ásamt lágþrýstingi og berkjukrömpum hjá 10% sjúklinga), sjá kafla 4.8. Slík einkenni ganga venjulega til baka þegar MabThera innrennsli er stöðvað og gefin eru hitalækkandi lyf, andhistamínlyf og stundum súrefni, saltvatnslausn í bláæð eða berkjuvíkkandi lyf og sykurstera ef þörf krefur. Vísað er í cytókínlosunarheilkenni hér að framan varðandi alvarleg viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um bráðafnæmi og önnur ofnæmisviðbrögð eftir að prótein hafa verið gefin sjúklingum í bláæð. Gagnstætt cytókínlosunarheilkenni koma raunveruleg ofnæmisviðbrögð yfirleitt fram á nokkrum mínútum frá því að innrennsli hefst. Lyf til meðferðar við ofnæmisviðbrögðum, t.d. adrenalín, andhistamín og sykurstera, á að hafa tilbúin til notkunar strax ef ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á gjöf MabThera stendur. Klínísk merki um bráðafnæmi geta líkst klínískum merkjum um cytókínlosunarheilkenni (sbr. lýsingu að framan). Sjaldnar hefur verið tilkynnt um viðbrögð sem tengd eru ofnæmi en þau sem tengjast cytókínlosun.

Aðrar aukaverkanir sem stundum hafa verið tilkynntar eru hjartadrep, gáttatif, lungnabjúgur og bráð afturkræf blóðflagnafæð.

Þar sem lágþrýstingur getur komið fram við gjöf MabThera, á að íhuga að gefa ekki blóðþrýstingslækkandi lyf í 12 klukkustundir áður en MabThera innrennsli er gefið.

Blóðfræðileg eituráhrif

Þótt MabThera sé ekki mergbælandi sem einlyfjameðferð, á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með daufkyrninga $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjölda $< 75 \times 10^9/l$, þar sem klínísk reynsla hjá þessum sjúklingahópi er takmörkuð. MabThera hefur verið notað hjá 21 sjúklingi sem fór í eigin (autologous) beinmergsígræðslu og öðrum áhættuhópum sem ætla má að hafi skerta beinmergsstarfsemi án þess að það ylli eituráhrifum á beinmerg.

Gera ætti reglulega heildarblóðkornatalningu, þar með talda daufkyrninga- og blóðflagnatalningu, meðan á meðferð með MabThera stendur.

Ónæmisáðgerðir

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefnum eftir meðferð með MabThera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum. Sjúklinga í meðferð með MabThera má bólusetja með deyddum veirubóluefnum, en svörunarhlutfall getur verið lægra þegar deydd veirubóluefni eru notuð. Í rannsókn án slembiröðunar með samanburð

við heilbrigða, ómeðhöndlaða einstaklinga höfðu fullorðnir sjúklingar með endurkomið lágstigs eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð sem fengu MabThera einlyfjameðferð lægra svörunarhlutfall við bólusetningu með stífkrampa endursvars mótefnavaka (tetanus recall antigen) (16% á móti 81%) og KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) krabbameinsmótefnavaka (4% á móti 76% þegar gert var mat á > tvöfaldri aukningu á mótefnatítur). Fyrir sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði má gera ráð fyrir svipuðum niðurstöðum miðað við hversu sjúkdómarnir eru líkir en það hefur ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum.

Meðalmótefnatíttrar gagnvart ýmsum mótefnavökum (*Streptococcus pneumoniae*, inflúensu A, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu) fyrir meðferð héldust í a.m.k. 6 mánuði eftir meðferð með MabThera.

Börn

Eingöngu liggja fyrir takmörkuð gögn um sjúklinga yngri en 3 ára. Frekari upplýsingar eru í kafla 5.1.

Iktsýki, hnúðaeðabólga, smásæ fjölæðabólga og langvinn blöðrusótt

Sjúklingar með iktsýki sem ekki hafa áður fengið metótrexat

Ekki er mælt með notkun MabThera hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið metótrexat, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á hagstætt hlutfall áhættu og ávinnings.

Innrennslistengd viðbrögð

MabThera tengist innrennslistengdum viðbrögðum sem geta stafað af losun cýtókína og/eða annarra efnafræðilegra boðefna.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg innrennslistengd viðbrögð sem leitt hafa til dauða hjá sjúklingum með iktsýki eftir markaðssetningu lyfsins. Flest innrennslistengd viðbrögð sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með iktsýki í klínískum rannsóknum voru væg eða miðlungi væg. Algengustu einkennin voru ofnæmisviðbrögð eins og höfuðverkur, kláði, erting í hálsi, hörundsroði, útbrot, ofsakláði, háþrýstingur og sótthiti. Yfirleitt var hlutfall sjúklinga sem fundu fyrir einhverjum innrennslisviðbrögðum hærra eftir fyrsta innrennsli hvernar meðferðarlotu en eftir annað innrennslið. Tíðni innrennslistengdra viðbragða minnkaði við síðari innrennslistotum (sjá kafla 4. 8). Viðbrögð þau sem tilkynnt var um gengu yfirleitt til baka þegar dregið var úr innrennslishraða eða MabThera innrennsli var rofið og gefin voru hitalækkandi lyf, andhistamínlyf, og stundum súrefni, saltvatnslausnir eða berkjuvíkkandi lyf í bláæð og sykursterar ef þörf var á. Fylgjast á náið með sjúklingum sem hafa sögu um hjartakvilla og sjúklingum sem áður hafa fundið fyrir aukaverkunum á hjarta og öndunarfæri. Að teknu tilliti til alvarleika innrennslistengdra viðbragða og nauðsynlegra inngripa á að gera hlé á gjöf MabThera eða hætta henni alveg. Yfirleitt má hefja innrennsli að nýju með því að draga 50% úr innrennslishraða (t.d. úr 100 mg/klst. í 50 mg/klst.) þegar einkennum eru alveg hjöðnuð.

Lyf til meðferðar við ofnæmisviðbrögðum, t.d. adrenalín, andhistamín og sykursterar, eiga að vera fyrirbyggjandi til tafarlausrar notkunar ef fram koma ofnæmisviðbrögð meðan verið er að gefa MabThera.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi MabThera hjá sjúklingum með miðlungi mikla hjartabilun (NYHA flokkur III) eða alvarlegan, ómeðhöndlaðan hjarta- og æðasjúkdóm. Hjá sjúklingum á meðferð með MabThera hafa komið fram einkennum undirliggjandi blóðþurrðarhjartasjúkdóma, svo sem hjartaöng sem og gáttatíf og -flókt (atrial fibrillation and flutter). Því á að hafa í huga hættu á hjarta- og æðakvillum af völdum innrennslisviðbragða hjá sjúklingum með þekkta sögu um hjartasjúkdóma og sjúklingum sem áður hafa fundið fyrir aukaverkunum á hjarta og öndunarfæri áður en meðferð með MabThera er hafin og fylgjast vel með sjúklingum meðan á lyfjagjöfinni stendur. Þar sem lágþrýstingur getur komið fram meðan á innrennsli með MabThera stendur á að íhuga að gefa ekki blóðþrýstingslyf 12 klukkustundum fyrir MabThera innrennslið.

Innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum með hnúðaðabólgu, smásæja fjölæðabólgu og langvinna blöðrusótt voru svipuð og hjá sjúklingum með iktsýki í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Síðkomin daufkyrningafæð

Telja á daufkyrninga í blóði fyrir hverja meðferðarlotu með MabThera og reglulega í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur eða ef einkenni sýkinga koma fram (sjá kafla 4.8).

Ónæming

Læknar eiga að fara yfir stöðu bólusetninga sjúklings og ljúka á öllum bólusetningum sjúklings samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmingu áður en meðferð með MabThera hefst, ef kostur er. Bólusetningu skal lokið eigi síðar en 4 vikum fyrir fyrstu gjöf MabThera.

Öryggi ónæmingar með bóluefnum úr lifandi veiru eftir meðferð með MabThera hefur ekki verið rannsakað. Því er ekki er mælt með bólusetningu með bóluefnum úr lifandi veiru meðan sjúklingar eru á MabThera eða með lækun á B-frumugildi í útæðablóði.

Sjúklingar sem fá MabThera mega fá bólusetningar með deyddum bóluefnum, en svörunarhlutfall við deyddum bóluefnum getur þó verið lægra. Í slembiraðaðri rannsókn höfðu sjúklingar með iktsýki sem fengu MabThera og metótrexat sambærilegt svörunarhlutfall við stífkrampa endursvars mótefnavakavaka (tetanus recall antigen) (39% á móti 42%), lækkuðu hlutfalli við pneumókokka pólýsakkaríð bóluefni (43% á móti 82% við a.m.k. 2 sermigerðum pneumókokkamótefna) og KLH krabbameinsmótefnavaka (47% á móti 93%) þegar það var gefið 6 mánuðum eftir MabThera borið saman við sjúklinga sem fengu eingöngu metótrexat. Sé þörf á bólusetningum með deyddum bóluefnum meðan á meðferð með MabThera stendur, skal þeim lokið eigi síðar en 4 vikum áður en næsta meðferð með MabThera hefst.

Heildarreynsla af endurtekinni MabThera meðferð við iktsýki á einu ári sýnir að hlutfall sjúklings með jákvæða mótefnatítur gegn *S. pneumoniae*, influensu, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu og stífkrampatoxíði var yfirleitt svipað hlutfallinu við grunnlínu.

Samtímis/seinni notkun annarra sjúkdómstemplandi gígtaflyfja við iktsýki

Samtímis notkun MabThera og gígtaflyfja annarra en þeirra sem tilgreind eru undir ábendingu og skömmtum fyrir iktsýki er ekki ráðlögð.

Takmarkaðar niðurstöður úr klínískum rannsóknum liggja fyrir til að meta að fullu öryggi runubundinnar notkunar annarra sjúkdómstemplandi gígtaflyfja (að meðtöldum TNF (tumor necrosis factor) blokkum og öðrum líffræðilega framleiddum lyfjum) eftir meðferð með MabThera (sjá kafla 4.5). Þær upplýsingar sem fyrir liggja gefa til kynna að tíðni sýkinga sem skipta klínísku máli er óbreytt þegar slíkum meðferðarúrræðum er beitt hjá sjúklingum sem fengu áður MabThera. Þó á að fylgjast vel með merkjum um sýkingu hjá sjúklingum ef líffræðilega framleidd lyf og/eða sjúkdómstemplandi gígtaflyf eru notuð eftir MabThera meðferð.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmistemplandi lyf geta aukið hættuna á illkynja sjúkdómum. Fyrirliggjandi gögn benda þó ekki til aukinnar hættu á illkynja sjúkdómum af notkun rítúxímabs við sjálfsofnæmissjúkdómum, umfram þá hættu á illkynja sjúkdómum sem tengist undirliggjandi sjálfsofnæmissjúkdómi.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 2,3 mmól (eða 52,6 mg) af natríum í hverju 10 ml hettuglasi og 11,5 mmól (eða 263,2 mg) af natríum í hverju 50 ml hettuglasi, sem jafngildir 2,6% (fyrir 10 ml hettuglas) og 13,2% (fyrir 50 ml hettuglas) af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Enn sem komið er, eru upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir lyfja við MabThera takmarkaðar.

Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði virtist samhliða gjöf MabThera ekki hafa áhrif á lyfjahvörf flúðarabíns eða cýklófosfamíðs. Að auki virtust ekki vera nein áhrif af flúðarabíni og cýklófosfamíði á lyfjahvörf MabThera.

Samtímis lyfjagjöf með metótrexati hafði engin áhrif á lyfjahvörf MabThera hjá sjúklingum með iktsýki.

Sjúklingar með títra fyrir manna and-músa mótefni (HAMA) eða mótefni gegn lyfinu (ADA) geta sýnt ofnæmis- eða ofurnæmisviðbrögð þegar þeir eru meðhöndlaðir með öðrum einstofna mótefnum í greiningar- eða lækningaskyni.

Hjá sjúklingum með iktsýki fengu 283 sjúklingar seinni meðferð með líffræðilega framleiddu sjúkdómstempandi gigtarlyfi eftir MabThera. Hjá þessum sjúklingum var tíðni sýkinga sem skiptu klínísku máli meðan á meðferð með MabThera stóð 6,01 á hver 100 sjúklingaár samanborið við 4,97 á hver 100 sjúklingaár eftir meðferð með líffræðilega framleidda sjúkdómstempandi gigtarlyfinu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna þess hve lengi rítúxímab helst í líkamanum hjá sjúklingum með B-frumuskort, eiga konur á barneignaraldri að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 12 mánuði eftir að MabThera meðferð er hætt.

Meðganga

Vitað er að IgG mótefni fara yfir fylgju.

B-frumugildi hjá nýfæddum börnum eftir að mæðurnar hafa fengið MabThera hafa ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi samanburðarupplýsingar um notkun MabThera á meðgöngu. Hins vegar hefur verið tilkynnt um skammtíma fækkun á B-frumufjölda og eitilfrumnafæð hjá nokkrum ungabörnum þar sem mæður fengu MabThera á meðgöngu. Svipuð áhrif hafa sést í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3). Af þessum orsökum ætti ekki að gefa þunguðum konum MabThera nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn um útskilnað rítúxímabs í brjóstamjólk benda til þess að þéttni rítúxímabs í mjólk sé mjög lítil (hlutfallslegur skammtur barns (relative infant dose) er minni en 0,4%). Í nokkrum tilvikum þar sem brjóstabörnum hefur verið fylgt eftir hefur vöxtur og þroski verið eðlilegur allt að 2 ára aldri. Þar sem þessi gögn eru takmörkuð og langtímaáhrif á brjóstabörn eru enn óþekkt er konum þó ekki ráðlagt að hafa börn á brjósti meðan þær fá meðferð með rítúxímabi og helst ekki í 6 mánuði eftir að meðferð með rítúxímabi lýkur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki leitt í ljós skaðleg áhrif rítúxímabs á æxlunarfæri.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif MabThera á hæfni til aksturs og notkunar véla, en lyfjafræðileg virkni og aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fram til þessa benda til þess að MabThera hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Reynsla eftir notkun hjá fullorðnum sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnt eitilfrumukrabbamein

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggismat MabThera hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eitilfrumukrabbamein byggist á gögnum sjúklinga, sem tóku þátt í klínískum rannsóknum, ásamt eftirliti eftir markaðssetningu. Sjúklingarnir fengu ýmist MabThera einlyfjameðferð (sem innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð eftir innleiðslumeðferð) eða ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu MabThera voru innrennslistengdar aukaverkanir sem áttu sér langoftast stað við fyrsta innrennsli. Tíðni innrennslistengdra aukaverkana minnkar verulega með endurteknu innrennsli og er minna en 1% eftir átta skammta af MabThera.

Sýkingar (aðallega bakteríusýkingar og veirusýkingar) áttu sér stað hjá um það bil 30-55% sjúklinga meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og hjá 30-50% sjúklinga meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði.

Þær alvarlegu aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eða sáust voru:

- Innrennslistengdar aukaverkanir (þ.á m. cýtókínlosunarheilkenni og æxlissundrunar heilkenni), sjá kafla 4.4.
- Sýkingar, sjá kafla 4.4.
- Aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, sjá kafla 4.4.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um eru endurkoma lifrabólgu B og ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um eftir notkun MabThera sem eina lyf eða ásamt krabbameinslyfjum, er tekin saman í töflu 3. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Þær aukaverkanir sem eingöngu komu fram eftir markaðssetningu lyfsins og ekki var hægt að áætla tíðni fyrir eru taldar upp í flokknum „tíðni ekki þekkt“, sjá neðanmálsgreinar.

Tafla 3 Aukaverkanir tilkynntar í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með MabThera einlyfjameðferð/viðhaldsmeðferð eða fengu MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Bakteríu-sýkingar, veirusýkingar, *berkjubólga	Blóðsýking, *lungnabólga, *sýking með sótthita, *ristill, *sýking í öndunarferum, sveppasýkingar, sýkingar af óþekktum uppruna, *bráð berkjubólga, *skútabólga, lifrabólga B ¹		Alvarleg veirusýking ² sýking af völdum Pneumocystis jirovecii	PML	Mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ^{2,3}
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð, hvítfrumna-fæð, *daufkyrninga-fæð með sótthita, *blóðflagnafæð	Blóðleysi, *blóðfrumna-fæð, *kyrninga-fæð	Storkugalli, vanmyndunar-blóðleysi, rauðalos-blóðleysi, eitlakvilli		Skammvinn aukning á IgM í sermi ⁴	Síðbúin daufkyrninga-fæð (late neutropenia) ⁴
Ónæmiskerfi	Innrennslis-tengd viðbrögð ⁵ , ofsabjúgur	Ofnæmi		Ofnæmislost	Æxlis-sundrunar heilkenni, cytókínlosunarheilkenni ⁵ , sermissótt,	Innrennslis-tengd, bráð, afturkræf blóðflagnafæð ⁵
Efnaskipti og næring		Blóðsykurs-hækkun, þyngdartap, bjúgur í útlimum, bjúgur í andliti, hækkað LDH, blóðkalsíum-lækkun				
Geðræn vandamál			Þunglyndi, taugaveiklun			
Taugakerfi		Náladofi (paraesthesia), minnkað snertiskyn, æsingur, svefnleysi, æðavíkkun, sundl, kvíði	Truflun á bragðskyni		Úttaugakvilli, lömun andlitstaugar ⁶	Heilatauga-kvilli, tap á annarri skynjun ⁶
Augu		Tárakvilli, tárubólga			Alvarlegt sjóntap ⁶	
Eyru og völundarhús		Suð fyrir eyrum, eyrnaveitur				Heymartap ⁶
Hjarta		*Hjartadrep ^{5,7} , hjartsláttar-truflanir, *gáttatif, hraðtaktur, *hjarta-sjúkdómar.	*Bilun í vinstri slegli, *ofanslegils-hraðtaktur, *hraðtaktur í slegli, *hjartaöng, *blóðþurrð í hjartavöðva, hægtaktur	Alvarlegir hjartakvillar ^{5,7}	Hjartabilun ^{5,7}	

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Æðar		Háþrýstingur, réttstöðuþrýstingsfall, lágþrýstingur			Æðabólga (aðallega í húð), hvítkorna-sundrandi æðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Berkjukrampar ⁵ , öndunarfæra-sjúkdómur, brjóstverkur, andnauð, aukinn hósti, nefslímubólga	Astmi, djúpkvefsstífla, lungna-sjúkdómur, súrefnisskortur í vefjum (hypoxia)	Millivefs-lungna-sjúkdómur ⁸	Öndunarbilun ⁵	Íferðir í lungum
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst, niðurgangur, kviðverkir, kyngingar-tregða, munnbólga, hægðatregða, meltingar-truflanir, lystarleysi, erting í hálsi	Kviðstækkun		Gat í meltingarvegi ⁸	
Húð og undirhúð	Kláði, útbrot, ⁺ skalli	Ofsakláði, sviti, nætursviti, ⁺ húðkvillar			Alvarleg blöðrumyndun í húð, Stevens-Johnson heilkenni húðþekjudrepslos (Lyells heilkenni) ⁸	
Stoðkerfi og bandvefur		Ofstæling (hypertonia), vöðvaverkir, liðverkir, bakverkir, verkir í hálsi, verkir				
Nýru og þvægfæri					Nýrnabilun ⁵	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, hrollur, þróttleysi, höfuðverkur	Æxlisverkir, hitakóf, slappleiki, kvefheilkenni (cold syndrome), ⁺ þreyta, ⁺ skjálfti, ⁺ fjöllíffærabilun ⁵	Verkur á innrennslisstað			
Rannsóknaniðurstöður	Lækuð IgG gildi					

Fyrir hverja aukaverkun voru tíðnitölurnar byggðar á öllum stigum sjúkdómsins (frá mildum til alvarlegs) nema þegar aukaverkun er merkt með „+“. Þá voru tíðnitölurnar einungis byggðar á alvarlegum aukaverkunum ($\geq$ stig 3 á NCI common toxicity skalanum). Einungis hæsta tíðni sem sást í rannsóknum er skráð.

¹ meðtaldir eru endurkoma sýkingar og frumsýkingar; tíðni byggist á rítúxímab, flúdarabín, cýklófosfamíð (R-FC) meðferðaráætlun hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt, langvinnt eítelfrumuhvítblæði

² sjá einnig neðangreindan kafla um sýkingar

³ hefur sést eftir markaðssetningu lyfsins

⁴ sjá einnig neðangreindan kafla um aukaverkanir á blóðmyndandi vef

⁵ sjá einnig neðangreindan kafla um innrennslitengdar aukaverkanir. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um banvæn tilvik

⁶ einkenni heilataugakvilla. Átti sér stað á mismunandi tímum, allt að nokkrum mánuðum eftir lok MabThera meðferðar

⁷ kom aðallega fram hjá sjúklingum sem höfðu hjartavandamál fyrir og/eða sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem getur valdið eiturverkun á hjarta. Var aðallega tengt innrennslitengdum viðbrögðum

⁸ meðtalin eru banvæn tilvik

Eftirfarandi var einnig tilkynnt í klínískum rannsóknum sem aukaverkanir en þær höfðu svipaða eða minni tíðni hjá MabThera hóp samanborið við viðmiðunarhóp: Blóðeitrun (haematotoxicity), sýking af völdum daufkyrningafæðar, þvagfærasýking, truflun á skynjun, hiti.

Einkenni sem bentu til innrennslistengdra aukaverkana voru tilkynnt hjá meira en 50% sjúklinga í klínísku rannsóknunum og sáust aðallega við fyrsta innrennsli, oftast á fyrstu eða annarri klukkustund. Þessi einkenni voru aðallega hiti, hrollur og skjálfti. Önnur einkenni voru hitakóf, ofsabjúgur, berkjukrampar, uppköst, ógleði, ofsakláði/útbrot, þreyta, höfuðverkur, erting í hálsi, nefslímubólga, kláði, verkir, hraðtaktur, háþrýstingur, lágþrýstingur, andnað, meltingartruflanir, máttleysi og einkenni æxlissundrunar heilkennis. Alvarlegar aukaverkanir tengdar innrennsli (s.s. berkjukrampar, lágþrýstingur) komu fyrir í allt að 12% tilvika. Einnig var um að ræða tilvik þar sem tilkynnt var um hjartaáföll, gáttatif, lungnabjúg og bráða afturkræfa blóðflagnafæð. Sjaldnar var tilkynnt var um eftirfarandi eða tíðnin er ekki þekkt: Hjartasjúkdómur sem fyrir var versnaði, svo sem hjartaöng, hjartabilun eða alvarlegir hjartasjúkdómar (hjartabilun, hjartadrep, gáttatif), lungnabjúgur, fjöllíffærabilun, æxlissundrunar heilkenni, cýtókínlosunarheilkenni, nýrnabilun og öndunarbilun. Það dregur verulega úr tíðni innrennslistengdra einkenna við síðari innrennsli og er <1% hjá sjúklingum sem hafa fengið átta MabThera meðferðir.

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

MabThera olli B-frumufækkun hjá 70-80% sjúklinga, en tengdist ekki lækkun á immúnóglóbúlíni í sermi nema hjá minnihluta sjúklinga.

Fleiri tilkynningar bárust um staðbundnar hvítuveppasýkingar og ristil hjá þeim hópi sem fékk MabThera í slembiröðuðu rannsóknunum. Tilkynnt var um alvarlegar sýkingar hjá u.þ.b. 4% sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með MabThera. Almenn var um að ræða aukna tíðni sýkinga, þ.m.t. 3. og 4. stigs sýkinga, meðan á MabThera viðhaldsmeðferð stóð í allt að 2 ár miðað við eftirlitshóp. Ekki var um uppsöfnuð eitrunareinkenni að ræða hvað varðar sýkingar sem tilkynnt var um á 2 ára meðferðartímabilinu. Einnig hefur verið tilkynnt um aðrar alvarlegar veirusýkingar við notkun MabThera sem sumar hverjar voru banvænar og komu ýmist fram í fyrsta sinn, endurvirkjuðust eða versnuðu. Meirihluti sjúklinga fékk MabThera í samsettri meðferð meðkrabbameinslyfjameðferð eða sem hluta af blóðmyndandi stofnfrumugjöf. Dæmi um slíkar alvarlegar veirusýkingar eru sýkingar af völdum herpes veira (Cytomegaloveira, Varicella Zoster veira og Herpes Simplex veira), JC veira (ágeng fjöhlreiðra innlyksuheilabólga), enteróveira (mengis- og heilabólga) og lifrabólgu C veira (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um banvæn tilvik PML í klínískum rannsóknum, sem komu fram eftir framvindu sjúkdóms og endurtekna meðferð. Tilkynnt hefur verið um endurkomu lifrabólgu B en flestir þeirra sjúklinga fengu MabThera ásamt frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt, langvinnt eitilfrumuhvítblæði var tíðni 3./4. stigs lifrabólgu B sýkingar (endurkoma og frumsýking) 2% hjá þeim sem fengu R-FC á móti 0% þeirra sem fengu FC. Komið hefur fram versnun á Kaposi sarkmeini hjá sjúklingum sem fengu MabThera og höfðu þegar Kaposi sarkmein. Þessi tilvik áttu sér stað þegar lyfið var gefið við ósamþykktum ábendingum og var meirihluti sjúklinganna HIV jákvæðir.

Aukaverkanir á blóðmynd

Þegar MabThera einlyfjameðferð var gefin í 4 vikur í klínískum rannsóknum sáust afbrigðileg blóðgildi hjá minnihluta sjúklinga og voru yfirleitt væg og gengu til baka. Tilkynnt var um alvarlega (3. og 4. stigs) daufkyrningafæð hjá 4,2% sjúklinga, blóðleysi var tilkynnt hjá 1,1% sjúklinga og blóðflagnafæð hjá 1,7% sjúklinga. Meðan á MabThera viðhaldsmeðferð stóð í allt að 2 ár, var tilkynnt oftast um hvítfrumnafæð (5% á móti 2%, 3. og 4. stigs) og daufkyrningafæð (10% á móti 4%, 3. og 4. stigs) en hjá eftirlitshópi. Tíðni blóðflagnafæðar var lág (<1%, 3. og 4. stigs) og var sú sama hjá meðferðarhópunum. Meðan á meðferð stóð í rannsóknum þar sem MabThera var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sást yfirleitt hærri tíðni 3. og 4. stigs hvítfrumnafæðar (R-CHOP 88% á móti CHOP 79%, R-FC 23% á móti FC 12%), daufkyrningafæðar (R-CVP 24% á móti CVP 14%; R-CHOP 97% á móti CHOP 88%, R-FC 30% á móti FC 19% hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem höfðu ekki fengið meðferð áður), og blóðfrumnafæðar (R-FC 3% á móti FC 1% hjá sjúklingum

með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem höfðu ekki fengið meðferð áður) miðað við þegar krabbameinslyfjameðferð var gefin ein og sér. Hins vegar var hærri tíðni daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð, ekki tengd hærri tíðni af sýkingum af völdum baktería né sníkjudýra miðað við sjúklinga sem einungis fengu krabbameinslyfjameðferð. Rannsóknir á áður ómeðhöndluðu endurkomnu/þrálátu, langvinnu eítílfrumuhvítblæði hafa sýnt fram á að í allt að 25% sjúklinga sem fengu R-FC var daufkyrningafæð meira langvarandi (skilgreint sem fjöldi daufkyrninga sé enn minni en $1 \times 10^9/l$ á milli daga 24 og 42 eftir síðasta skammt) eða kom seint fram (skilgreint sem fjöldi daufkyrninga minni en $1 \times 10^9/l$ meira en 42 dögum eftir síðasta skammt hjá sjúklingum sem áður höfðu ekki fengið langvarandi daufkyrningafæð eða batnaði fyrir dag 42) í kjölfar meðferðar hjá hópnum sem fékk MabThera ásamt FC. Enginn munur á tíðni blóðleysis kom fram. Nokkur tilfelli voru tilkynnt um síðbúna daufkyrningafæð sem kom fram síðar en fjórum vikum eftir síðasta innrennsli af MabThera. Í rannsókninni hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki höfðu fengið meðferð áður (first-line study) fundu Binet stig C sjúklingar í R-FC hópi fyrir meiri aukaverkunum heldur en í FC hópi (R-FC 83% á móti FC 71%). Í rannsókninni hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt, langvinnt eítílfrumuhvítblæði var tilkynnt um 3./4. stigs blóðflagnafæð hjá 11% sjúklinga í R-FC hópnum samanborið við 9% sjúklinga í FC hópnum.

Í rannsóknum á MabThera hjá sjúklingum með Waldenstroms risaglóbulíndreyra komu fram skammtíma hækkanir á IgM gildum í sermi stuttu eftir að meðferð var hafin og gæti það verið tengt ofseigju (hyperviscosity) og skyldum einkennum. Skammtíma IgM aukningin lækkaði yfirleitt a.m.k. í eðlilegt horf á innan við 4 mánuðum.

Aukaverkanir á hjarta og æðar

Tilkynnt var um aukaverkanir á hjarta og æðar hjá 18,8% sjúklinga í klínískum rannsóknum þegar um var að ræða MabThera einlyfjameðferð. Oftast var tilkynnt um lágþrýsting og háþrýsting. Tilkynnt var um tilfelli þar sem sjúklingar fengu 3. eða 4. stigs hjartsláttartruflanir (með slegils- og ofanslegilshraðslætti) og hjartaöng meðan á MabThera innrennsli stóð. Meðan á viðhaldsmeðferð stóð var tíðni 3. og 4. stigs hjartasjúkdóma sambærileg milli sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með MabThera og sjúklinga í eftirlitshópi. Aukaverkanir á hjarta voru tilkynntar sem alvarlegar aukaverkanir (þ.a.m. gáttatif, hjartadrep, bilun í vinstri slegli, blóðþurrð í hjartavöðva) hjá 3% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með MabThera samanborið við <1% sjúklinga í eftirlitshópi. Hærri tíðni 3. og 4. stigs hjartsláttartruflana, aðallega ofanslegilshjartsláttaróregla eins og hraðtaktur og gáttaflökt/tíf sást í rannsóknum þar sem MabThera var notað ásamt krabbameinslyfjameðferð en tíðnin var hærri í R-CHOP hópnum (14 sjúklingar, 6,9%) en í CHOP hópnum (3 sjúklingar, 1,5%). Þessar hjartsláttartruflanir áttu sér allar stað annaðhvort í beinu samhengi við MabThera innrennsli eða voru tengdar við fyrirliggjandi aðstæður eins og hita, sýkingu, brátt hjartadrep eða undirliggjandi öndunar- og hjarta- og æðasjúkdóm. Ekki varð vart við mun á R-CHOP og CHOP hóp hvað varðar tíðni annarra 3. og 4. stigs aukaverkana á hjarta þ.m.t. hjartabilun, hjartasjúkdóm (myocardial disease) eða merki um kransæðasjúkdóm. Hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði var heildartíðni 3. og 4. stigs hjartasjúkdóma lág, bæði í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (first-line study) (4% R-FC, 3% FC) og í rannsókninni hjá sjúklingum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm (4% R-FC, 4% FC).

Öndunarfæri

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms og leiddu sum þeirra til dauða.

Taugakvillar

Á meðferðartímanum (innleiðsluhluti meðferðarinnar sem samanstóð af R-CHOP í að hámarki átta meðferðarlotur) fengu fjórir sjúklingar (2%) í R-CHOP hópnum, allir með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, blóðsega/segarek í heilaæðum í fyrstu meðferðarlotu. Ekki var munur á meðferðarhópnum hvað varðar tíðni annarra segarekssjúkdóma. Hins vegar fengu þrír sjúklingar (1,5%) heilablóðfall í CHOP hópnum og áttu þau sér öll stað meðan á eftirfylgni stóð. Hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði var heildartíðni 3. og 4. stigs sjúkdóma í taugakerfi lág bæði í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (first-line study) (4% R-FC, 4% FC) og í rannsókninni hjá sjúklingum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm (4% R-FC, 4% FC).

Tilkynnt hefur verið um tilvik af afturkræfu baklægu heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / afturkræfum baklægum hvítuheilakvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Meðal einkenna eru sjóntruflanir, höfuðverkur, flog og breytt hugarástand, með eða án háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES/RPLS með sneiðmynd af heila. Í þeim tilvikum sem tilkynnt hafa verið voru þekktir áhættuþættir PRES/RPLS til staðar, þar á meðal undirliggjandi sjúkdómur sjúklingsins, háþrýstingur, ónæmisbælandi meðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Meltingarsjúkdómar

Göt í meltingarvegi (gastrointestinal perforation) geta í einstaka tilvikum leitt til dauða og hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá MabThera meðferð við eítílfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð. Í meirihluta þessara tilvika var MabThera gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð.

IgG gildi

Þegar MabThera viðhaldsmeðferð við endurkomnu/þrálátu hnútóttu eítílfrumukrabbameini var metin í klínísku rannsóknunum sást að eftir innleiðslumeðferð voru miðgildis IgG gildi undir lægri mörkum þess sem eðlilegt getur talist (LLN, lower limit of normal) (< 7 g/l) bæði hjá eftirlitshópi og MabThera hópi. Hjá eftirlitshópi hækkuðu síðan miðgildis IgG gildi og komust yfir lægri eðlileg mörk, en héldust stöðug hjá MabThera hópnum. Hlutfall sjúklunga með IgG gildi undir lægri eðlilegum mörkum var um 60% hjá MabThera hópnum allt 2 ára meðferðartímabilið, en það lækkaði hjá eftirlitshópnum (36% eftir 2 ár).

Fáein tilvik um gammaglóbúlínskort hjá börnum í meðferð með MabThera hafa sést eða verið skráð í birtum vísindagreinum, og hefur ástandið stundum verið alvarlegt og krafist langtíma uppbótarmeðferðar með immúnóglóbúlínum. Afleiðingar langtíma fækkunar (depletion) á B-eítílfrumum hjá börnum eru ekki þekktar.

Aukaverkanir á húð og undirhúð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða.

Undirhópar-MabThera einlyfjameðferð

Aldraðir (65 ára og eldri):

Tíðni allra aukaverkana, sem og 3. og 4. stigs aukaverkana, var svipuð hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum (yngri en 65 ára).

Umfangsmikill (bulky) sjúkdómur

Tíðni 3. og 4. stigs aukaverkana hjá sjúklingum með umfangsmikinn sjúkdóm var hærri en hjá sjúklingum með umfangsminni sjúkdóm (25,6% á móti 15,4%). Var tíðni hvaða aukaverkunar sem var svipuð hjá þessum tveimur hópum.

Endurmeðferð

Hundraðshluti sjúklunga sem tilkynntu um aukaverkun með frekari lotum af MabThera var svipaður þeim hundraðshluta sjúklunga sem tilkynntu um aukaverkanir við fyrstu meðferð (aukaverkanir af einhverju stigi og 3. og 4. stigs aukaverkanir).

Undirhópar-MabThera samsett meðferð

Aldraðir (65 ára og eldri):

Tíðni 3. og 4. stigs aukaverkana í blóði og eitlum var hærri hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri sjúklingum (yngri en 65 ára) með áður ómeðhöndlað eða endurkomið/þrálátt langvinnt eítílfrumuhvítblæði.

Reynsla af notkun við DLBCL/BL/BAL/BLL hjá börnum

Samantekt öryggisupplýsinga

Fjölsetra, opin, slembiröðuð rannsókn á Lymphome Malin B krabbameinslyfjameðferð (LMB) með eða án MabThera var gerð hjá börnum (á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára) með langt gengið, CD20 jákvætt DLBCL/BL/BAL/BLL sem ekki hafði áður verið meðhöndlað.

Alls fengu 309 börn MabThera og lágu þau til grundvallar greiningu á öryggi. Börn sem slembiraðað var í hópinn sem fékk LMB krabbameinslyfjameðferð ásamt MabThera, eða tóku þátt í þeim hluta rannsóknarinnar þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu MabThera í skömmtum sem námu 375 mg/m² líkamsyfirborðs og fengu alls sex innrennsli MabThera í bláæð (tvö í hvorri tveggja innleiðslulotna og eitt í hvorri tveggja styrkingarlotna í LMB-meðferðaráætluninni).

Tegund, eðli og alvarleiki aukaverkana við notkun MabThera til meðferðar hjá börnum (á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára) með langt gengið, CD20 jákvætt DLBCL/BL/BAL/BLL sem ekki hafði áður verið meðhöndlað, var almennt í samræmi við þekkt öryggissnið við meðferð fullorðinna sjúklinga með eitilfrumukrabbamein sem ekki var af Hodgkins gerð eða langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Viðbót MabThera við krabbameinslyfjameðferð olli aukinni hættu á tilteknum aukaverkunum, þ.m.t. sýkingum (þ.a.m. blóðsýkingu) miðað við krabbameinslyfjameðferð eina sér.

Reynsla af iktsýki

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggi fyrir MabThera við iktsýki byggist á upplýsingum frá sjúklingum úr klínískum rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu.

Öryggi MabThera hjá sjúklingum með alvarlega iktsýki er tekið saman í köflunum hér á eftir. Í klínískum rannsóknum fengu yfir 3100 sjúklingar a.m.k. eina meðferðarlotu og var fylgt eftir frá 6 mánuðum til 5 ára; um 2400 sjúklingar fengu tvær eða fleiri meðferðarlotur og fengu yfir 1000 þeirra 5 eða fleiri lotur. Öryggisupplýsingarnar sem fengust úr reynslu eftir markaðssetningu endurspeglar þær aukaverkanir sem búist hafði verið við út frá klínískum rannsóknum á MabThera (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar fengu 1000 mg af MabThera tvisvar sinnum, með tveggja vikna millibili auk metótrexats (10-25 mg/viku). MabThera innrennsli voru gefin á eftir 100 mg metýlprednisólón innrennsli í bláæð; sjúklingarnir fengu jafnframt meðferð með prednisóni til inntöku í 15 daga.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 4. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem eingöngu komu fram eftir markaðssetningu lyfsins og ekki var unnt að ákvarða tíðni fyrir, eru taldar upp í tíðniflokki „tíðni ekki þekkt“, sjá neðanmálsgreinar.

Algengustu aukaverkanirnar sem taldar eru vera vegna gjafar MabThera voru innrennslistengd viðbrögð. Heildartíðni innrennslistengdra viðbragða í klínískum rannsóknum var 23% í fyrsta innrennsli og lækkaði hún við síðari innrennsli. Alvarleg innrennslistengd viðbrögð voru sjaldgæf (0,5% sjúklinga) og sáust aðallega meðan á fyrstu meðferðarlotu stóð. Til viðbótar við aukaverkanir sem vart varð við í klínískum rannsóknum á MabThera við iktsýki hefur verið greint frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) (sjá kafla 4.4) og sermisóttar-líkum viðbrögðum í reynslu eftir markaðssetningu.

Tafla 4 Samantekt á aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum eða við eftirlit eftir markaðssetningu og komu fyrir hjá iktsýkisjúklingum sem fengu MabThera

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfæra-sýkingar	Berkjubólga, skútabólga, maga- og þarmabólga, fótisveppir			Ágeng fjölhreiðra inn-lyksuheila-bólga, endurkoma lifrabólgu B	Alvarleg veirusýking ^{1,2} , mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ²
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð ³		Síðkomin daufkyrningafæð ⁴	Sermisóttar-lík viðbrögð	
Ónæmiskerfi	⁵ Innrennslistengd viðbrögð (háþrýstingur, ógleði, útbrot, hiti, kláði, ofsakláði, erting í hálsi, hitakóf, lágþrýstingur, nefslímubólga, kuldahrollur, hraðtaktur, þreyta, eymsli í munnkoki, útlímabjúgur, hörundsroði)		⁵ Innrennslistengd viðbrögð (bjúgur um allan líkamann, berkjukrampi, soghljóð við öndun, barka-kýlisbjúgur, ofsabjúgur (angioneurotic oedema), kláði um allan líkamann, bráðaofnæmi, ofnæmislík svörun)			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað						
Efnaskipti og næring		Blóðkólesteról-hækkun				
Geðræn vandamál		Þunglyndi, kvíði				
Taugakerfi	Höfuðverkur	Náladofi, mígreni, sundl, settaugarbólga				
Hjarta				Hjartaöng, gáttatif, hjartabilun, hjartadrep	Gáttaflökt	
Meltingarfæri		Meltingartruflun, niðurgangur, bakflæði úr maga og vélinda, munnsár, verkur í efri hluta kviðar				
Húð og undirhúð		Hárlos			Húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni), Stevens-Johnson heilkenni ⁷	
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir / vöðva- og beinverkir, slitgigt, belgbólga (bursitis)				
Rannsóknarniðurstöður	lækkað gildi IgM ⁶	lækkað gildi IgG ⁶				
¹ Sjá einnig kafla um sýkingar hér fyrir neðan. ² hefur sést eftir markaðssetningu lyfsins ³ Tíðniflokkun byggð á mæligildum frá rannsóknarstofum sem safnað var sem hluta af hefðbundnu rannsóknarstofueftirliti í klínískum rannsóknum ⁴ Tíðniflokkun byggð á gögnum sem aflað var eftir markaðssetningu lyfsins. ⁵ Viðbrögð sem áttu sér stað á meðan eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Sjá einnig innrennslistengd viðbrögð hér á eftir. Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram vegna ofnæmis og/eða verkunarháttar. ⁶ Þar með talin mæligildi sem safnað var sem hluta af hefðbundnu rannsóknarstofueftirliti.						

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
⁷ Þar með talin dauðsföll.						

Margar meðferðarlotur

Samsetning aukaverkana við margar meðferðarlotur er svipað og vart verður við eftir fyrstu notkun lyfsins. Tíðni allra aukaverkana eftir fyrstu notkun MabThera var hæst á fyrstu 6 mánuðunum og síðan dró úr henni. Þetta stafar aðallega af innrennslistengdum viðbrögðum (algengust á fyrstu meðferðarlotu), versnun iktsýki og sýkinga, en allt var þetta algengara fyrstu 6 mánuði meðferðar.

Lýsing valinna aukaverkana

Innrennslistengd viðbrögð

Algengustu aukaverkanir eftir gjöf MabThera í klínískum rannsóknum voru innrennslistengd viðbrögð (sjá töflu 4). Af 3.189 sjúklingum sem fengu MabThera fundu 1.135 (36%) fyrir a.m.k. einni gerð innrennslistengdra viðbragða og 733/3.189 (23%) sjúklinga fundu fyrir innrennslistengdum viðbrögðum eftir fyrsta innrennsli fyrstu notkunar MabThera. Tíðni innrennslistengdra viðbragða minnkaði við síðari innrennsli. Í klínískum rannsóknum fundu færri en 1% (17/3.189) sjúklinga fyrir alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum. Ekki komu fram nein innrennslistengd viðbrögð á 4. stigi skv. CTC (Common Toxicity Criteria, almenn viðmið um eiturvirkni) og engin dauðsföll af völdum innrennslistengdra viðbragða í klínískum rannsóknum. Hlutfall tilvika á 3. stigi skv. CTC og innrennslistengdra viðbragða sem leiddu til þess að hætt var að nota lyfið lækkaði með hverri meðferðarlotu og voru þau sjaldgæf frá og með 3. lotu. Lyfjaforgjöf með sykursturum í bláæð dró marktækt úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.2 og 4.4). Tilkynt hefur verið um alvarleg innrennslistengd viðbrögð sem leitt hafa til dauða eftir markaðssetningu lyfsins.

Í rannsókn sem hönnuð var til að meta öryggi þess að gefa MabThera með hraðara innrennsli hjá sjúklingum með iktsýki, fengu sjúklingar með miðlungi alvarlega eða alvarlega iktsýki, sem ekki höfðu fundið fyrir alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum meðan á fyrsta innrennsli þeirra stóð eða innan 24 klukkustunda eftir að því lauk, innrennsli MabThera á 2 klukkustundum. Sjúklingar með sögu um alvarleg innrennslistengd viðbrögð við líffræðilegum lyfjum gegn iktsýki voru útilokaðir frá þátttöku. Tíðni, eðli og alvarleiki innrennslistengdra viðbragða voru í samræmi við það sem áður hafði sést. Ekki varð vart við nein alvarleg innrennslistengd viðbrögð.

Sýkingar

Heildartíðni sýkinga sem tilkynt var um í klínískum rannsóknum var um 94 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu MabThera. Sýkingarnar voru aðallega vægar eða fremur vægar og tóku einkum til sýkinga í efri hluta öndunarvegjar og þvagfærasýkinga. Tíðni sýkinga sem voru alvarlegar eða þar sem gefa þurfti sýklalyf í bláæð var um 4 á hver 100 sjúklingaár. Tíðni alvarlegra sýkinga jókst ekki marktækt eftir margar lotur með MabThera. Tilkynt hefur verið um sýkingar í neðri hluta öndunarvegjar (að meðtalinni lungnabólgu) í klínískum rannsóknum og var tíðnin svipuð hjá hópnum sem fengu MabThera og samanburðarhópum.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynt um alvarlegar veirusýkingar hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu meðferð með rítúxímabi.

Tilkynt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) sem leiddu til dauða eftir notkun MabThera við sjálfsnæmissjúkdómum. Þetta tekur til iktsýki og sjálfsnæmissjúkdóma utan ábendinga, þar á meðal rauðra úlfa (SLE) og æðabólgu.

Hjá sjúklingum með eitilfrumkrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og fá MabThera ásamt frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð hefur verið tilkynt um tilfelli endurkomu lifrabólgu B (sjá krabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð). Einnig hefur örsjaldan verið tilkynt um endurkomu lifrabólgu B hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu MabThera (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á hjarta og æðar

Tíðni alvarlegra aukaverkana á hjarta var 1,3 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu MabThera, borið saman við 1,3 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hlutfall

sjúklinga sem fundu fyrir aukaverkunum á hjarta (öllum eða alvarlegum) hækkaði ekki við fleiri meðferðarlotur.

Aukaverkanir frá taugakerfi

Tilkynnt hefur verið um tilvik af afturkræfu baklægu heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / afturkræfum baklægum hvítuheilakvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Meðal einkenna eru sjóntruflanir, höfuðverkur, flog og breytt hugarástand, með eða án háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES/RPLS með sneiðmynd af heila. Í þeim tilvikum sem tilkynnt hafa verið voru þekktir áhættuþættir PRES/RPLS til staðar, þar á meðal undirliggjandi sjúkdómur sjúklingsins, háþrýstingur, ónæmisbælandi meðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Daufkyrningafæð

Tilvik sáust um daufkyrningafæð tengd meðferð með MabThera og var meirihluti þeirra tímabundinn og vægur eða miðlungi alvarlegur. Daufkyrningafæð getur komið fram nokkrum mánuðum eftir gjöf MabThera (sjá kafla 4.4).

Í þeim hlutum klínískra rannsókna sem fólu í sér samanburð við lyfleysu kom alvarleg daufkyrningafæð fram hjá 0,94% (13/1.382) þeirra sjúklinga sem fengu MabThera og 0,27% (2/731) þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Mjög sjaldgæft er að tilkynnt hafi verið um daufkyrningafæð, þ.m.t. alvarlega, síðkomna og langvarandi daufkyrningafæð, eftir að lyfið kom á markað, og tengdust sum þeirra tilvika banvænum sýkingum.

Húð og undirhúð

Í örfáum tilvikum hefur verið tilkynnt um húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Lág þéttni gammaglóbúlína (IgG eða IgM undir lægri mörkum eðlilegra gilda) hefur sést hjá sjúklingum með iktsýki sem fengið hafa MabThera. Heildartíðni sýkinga og tíðni alvarlegra sýkinga var ekki aukin eftir að lækun á þéttni IgG eða IgM kom fram (sjá kafla 4.4).

Fáein tilvik um gammaglóbúlínskort hjá börnum í meðferð með MabThera hafa sést eða verið skráð í birtum vísindagreinum, og hefur ástandið stundum verið alvarlegt og krafist langtíma uppbótarmeðferðar með immúnóglóbúlínum. Afleiðingar langtíma fækkunar (depletion) á B-eitilfrumum hjá börnum eru ekki þekktar.

Reynsla af notkun við hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu

Heildaröryggissnið MabThera við notkun við hnúðaðabólgu og smásæri fjölæðabólgu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri byggist á gögnum um sjúklinga í 3 klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

Meðferð til að koma á sjúkdómshléi (GPA/MPA 1 rannsóknin)

Í rannsókninni GPA/MPA 1 fengu 99 sjúklingar meðferð með MabThera (375 mg/m² einu sinni í viku í 4 vikur) ásamt sykursterum (sjá kafla 5.1) til að koma á sjúkdómshléi hnúðaðabólgu og smásærrar fjölæðabólgu í klínískri rannsókn.

Í tíðniflokkunum „algengar“ og „mjög algengar“ í töflu 5 eru taldar upp allar aukaverkanir sem komu fyrir með tíðni $\geq 5\%$ hjá þeim sem fengu MabThera í GPA/MPA 1 rannsókninni og með hærri tíðni en í samanburðarhópnum.

Aukaverkanir sem eingöngu komu fram eftir markaðssetningu lyfsins og ekki var unnt að ákvarða tíðni fyrir, eru taldar upp í tíðniflokknum „tíðni ekki þekkt“, sjá neðanmálsgreinar.

Tafla 5. Aukaverkanir sem komu fram á fyrstu 6 mánuðunum hjá $\geq 5\%$ fullorðinna sjúklinga sem fengu MabThera í GPA/MPA 1 rannsókninni (Rítúxímab n=99), og með hærri tíðni en samanburðarhópur, eða eftir markaðssetningu lyfsins.

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Þvagrásarsýking, berkjubólga, ristill (Herpes zoster), nefkoksbólga	Alvarleg veirusýking ^{1,2} , mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ¹
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi		Cýtókínlosunarheilkenni	
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumhækkun	
Geðræn vandamál	Svefnleysi		
Taugakerfi	Sundl, skjálfti		
Æðar	Háþrýstingur	Roðabot	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti, mæði, blóðnasir	Nefstífla	
Meltingarfæri	Niðurgangur	Meltingartruflanir, hægðatregða	
Húð og undirhúð		Þrymlabólur	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakippir, liðverkir, bakverkur	Máttleysi í vöðvum, verkir í stoðkerfi, verkur í útlimum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlímabjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Lækkað gildi blóðrauða	
¹ Hefur sést við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins.			
² Sjá einnig kafla um sýkingar hér fyrir neðan.			

Viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum (GPA/MPA 2 rannsóknin)

Í GPA/MPA 2 rannsókninni fengu 57 fullorðnir sjúklingar með alvarlega, virka hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu meðferð með MabThera til að viðhalda sjúkdómshléi (sjá kafla 5.1).

Tafla 6 Aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 5\%$ fullorðinna sjúklinga sem fengu MabThera í GPA/MPA 2 rannsókninni (Rítúxímab n=57), og með hærri tíðni en samanburðarhópurinn, eða eftir markaðssetningu lyfsins

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Berkjubólga	Nefslímubólga	Alvarleg veirusýking ^{1,2} , mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ¹
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	
Meltingarfæri		Niðurgangur	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hiti, influénsulík veikindi, útlímabjúgur	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ³		
¹ Hefur sést við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins.			
² Sjá einnig kafla um sýkingar hér fyrir neðan.			
³ Ítarlegar upplýsingar um innrennslistengd viðbrögð eru í kaflanum um lýsingar valinna aukaverkana.			

Heildaröryggissniðið var í samræmi við vel þekkt öryggissnið MabThera við notkun við samþykktum ábendingum sjálfsofnæmissjúkdóma, þ.m.t. hnúðaðabólgu og smásærri fjölæðabólgu. Alls fundu 4% sjúklinga í hópnum sem fékk MabThera fyrir aukaverkunum sem leiddu til þess að þeir hættu þátttöku í rannsókninni. Flestar aukaverkanir hjá hópnum sem fékk MabThera voru vægar eða miðlungi alvarlegar. Engar banvænar aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum í hópnum sem fékk MabThera.

Algengustu tilvik sem tilkynnt var um og töldust vera aukaverkanir voru innrennslistengd viðbrögð og sýkingar.

Rannsókn á langtíma eftirfylgni (GPA/MPA 3 rannsóknin)

Í langtíma áhorfsrannsókn á öryggi lyfsins fengu 97 sjúklingar með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu meðferð með MabThera (að meðaltali 8 innrennsli [á bilinu 1-28]) í allt að 4 ár, samkvæmt meðferðarvenjum og ákvörðun læknisins. Heildaröryggissniðið var í samræmi við vel þekkt öryggissnið MabThera við notkun við iktsýki, hnúðaðabólgu og smásærri fjölæðabólgu og ekki var tilkynnt um neinar nýjar aukaverkanir.

Börn

Opin rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð var gerð hjá 25 börnum með alvarlega, virka hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu. Heildarrannsóknartíminn samanstóð af 6 mánaða tímabili til að koma á sjúkdómshléi, með eftirfylgni í að lágmarki 18 mánuði, allt að 4,5 árum í heild. Á eftirfylgnitímabilinu var MabThera gefið samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknisins (17 af 25 sjúklingum fengu viðbótarmeðferð með MabThera). Önnur samhlíða ónæmisbælandi meðferð var leyfð (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir sem komu fram með tíðni $\geq 10\%$ voru taldar tengjast lyfinu. Meðal þeirra voru: sýkingar (17 sjúklingar [68%] á tímabilinu til að koma á sjúkdómshléi; 23 sjúklingar [92%] á heildarrannsóknartímanum), innrennslistengd viðbrögð (15 sjúklingar [60%] á tímabilinu til að koma á sjúkdómshléi; 17 sjúklingar [68%] á heildarrannsóknartímanum) og ógleði (4 sjúklingar [16%] á tímabilinu til að koma á sjúkdómshléi; 5 sjúklingar [20%] á heildarrannsóknartímanum).

Á heildarrannsóknartímanum var öryggissnið MabThera í samræmi við það sem tilkynnt var um á tímabilinu til að koma á sjúkdómshléi.

Öryggissnið MabThera hjá börnum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu var svipað að gerð, eðli og alvarleika aukaverkana og þekkt öryggissnið hjá fullorðnum sjúklingum með sjálfsofnæmissjúkdóma sem eru samþykktar ábendingar, þ.m.t. hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu hjá fullorðnum.

Lýsing valinna aukaverkana

Innrennslistengd viðbrögð

Í GPA/MPA 1 rannsókninni (rannsókn á því að koma á sjúkdómshléi hjá fullorðnum) voru innrennslistengd

viðbrögð skilgreind sem hvers kyns aukaverkun sem fram kom innan 24 klukkustunda eftir innrennsli og rannsakendur töldu tengjast innrennslinu hjá þeim hópi sem lá til grundvallar mati á öryggi lyfsins. Af þeim 99 sjúklingum sem fengu MabThera og komu innrennslistengd viðbrögð fram a.m.k. einu sinni hjá 12 þeirra (12%). Öll innrennslistengd viðbrögð voru af CTC stigi 1 eða 2. Meðal algengustu innrennslistengdra viðbragða voru cýtókínlosunarheilkenni, hitaþot, erting í hálsi og skjálfti. MabThera var gefið ásamt sykursterum í æð, sem gæti dregið úr tíðni þeirra og alvarleika.

Í GPA/MPA 2 rannsókninni (rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum) komu innrennslistengd viðbrögð fram a.m.k. einu sinni hjá 7/57 sjúklingum (12%) í hópnum sem fékk MabThera. Tíðni innrennslistengdra viðbragða var mest meðan á fyrsta innrennsli stóð eða eftir það (9%) og var minna við síðari innrennsli (<4%). Öll innrennslistengd viðbrögð voru væg eða miðlungi alvarleg og flest þeirra féllu í líffæraflokkana Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti og Húð og undirhúð.

Í klínísku rannsókninni hjá börnum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu komu þau innrennslistengdu viðbrögð sem tilkynnt var um aðallega fram við fyrsta innrennsli (8 sjúklingar [32%]) en síðan dró úr tíðni þeirra við síðari innrennsli MabThera (20% við annað innrennsli, 12% við þriðja innrennsli og 8% við fjórða innrennsli). Algengustu innrennslistengdu viðbrögð sem tilkynnt var um á tímabilinu til að koma á sjúkdómshléi voru: höfuðverkur, útbrot, nefrennsli og hiti (8% hvert einkenni). Sýnileg einkenni innrennslistengdra viðbragða voru svipuð og þekkt eru hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu sem fá meðferð með MabThera.

Meirihluti innrennslistengdra viðbragða var 1. eða 2. stigs, tvö tilvik voru 3. stigs en ekki alvarleg og ekki var tilkynnt um nein 4. eða 5. stigs innrennslistengd viðbrögð. Tilkynnt var um eitt alvarlegt tilvik 2. stigs innrennslistengdra viðbragða (almennur bjúgur, sem gekk til baka við meðferð) hjá einum sjúklingi (sjá kafla 4.4).

Sýkingar

Í GPA/MPA 1 rannsókninni var heildartíðni sýkinga u.þ.b. 237 á hver 100 sjúklingaár (95% öryggismörk 197-285) við aðalendapunkt eftir 6 mánuði. Sýkingar voru oftast vægar eða miðlungi alvarlegar og var oftast um að ræða sýkingar í efri hluta öndunarvegar, ristil (herpes zoster) og sýkingar í þvagrás. Tíðni alvarlagra sýkinga var u.þ.b. 25 á hver 100 sjúklingaár. Algengasta alvarlega sýking hjá hópnum sem fékk MabThera var lungnabólga, sem kom fram hjá 4% sjúklinga.

Í GPA/MPA 2 rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum komu sýkingar fram hjá 30/57 sjúklingum (53%) í hópnum sem fékk MabThera. Tíðni sýkinga af öllum stigum var svipuð í meðferðarhópnum. Sýkingar voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Meðal algengustu sýkinga hjá hópnum sem fékk MabThera voru sýkingar í efri hluta öndunarvegar, maga- og garnabólga, þvagfærasýkingar og ristill (herpes zoster). Tíðni alvarlegra sýkinga var svipuð í báðum meðferðarhópnum (u.þ.b. 12%). Sú alvarlega sýking sem oftast var tilkynnt um í hópnum sem fékk MabThera var væg eða miðlungi alvarleg berkjubólga.

Í klínísku rannsókninni hjá börnum með alvarlega, virka hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu voru 91% tilkynnta sýkinga ekki alvarlegar og 90% sýkinga voru vægar eða í meðallagi svæsnar.

Algengustu sýkingar á heildarrannsóknartímanum voru: sýkingar í efri hluta öndunarvegar (48%), influensa (24%), tárubólga (20%), nefkoksabólga (20%), sýkingar í neðri hluta öndunarvegar (16%), skútubólga (16%), veirusýkingar í efri hluta öndunarvegar (16%), eyrnasýkingar (12%), maga- og þarmabólga (12%), kokkabólga (12%) og þvagfærasýking (12%). Tilkynnt var um alvarlegar sýkingar hjá 7 sjúklingum (28%) og meðal þeirra var oftast tilkynnt um influensu (2 sjúklingar [8%]) og sýkingar í neðri hluta öndunarvegar (2 sjúklingar [8%]).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar veirusýkingar hjá sjúklingum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu sem fengu meðferð með ritúxímabi.

Illkynja sjúkdómar

Í GPA/MPA 1 rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum var tíðni illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu MabThera í klínískri rannsókn á notkun lyfsins við hnúðaðabólgu og smásærri fjölæðabólgu 2,00 á hver 100 sjúklingaár á lokadegi rannsóknarinnar (þegar síðasti sjúklingur hafði lokið eftirfylgnitímabilinu). Á grundvelli staðlaðra tíðnihlutfalla virðist tíðni illkynja sjúkdóma vera svipuð og áður hefur verið tilkynnt um hjá sjúklingum með ANCA-jákvæða æðabólgu (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis).

Í klínísku rannsókninni hjá börnum var ekki tilkynnt um neina illkynja sjúkdóma við eftirfylgni í allt að 54 mánuði.

Aukaverkanir á hjarta og æðar

Í GPA/MPA 1 rannsókninni var tíðni aukaverkana á hjarta u.þ.b. 273 á hver 100 sjúklingaár (95% öryggismörk 149-470) við aðalendapunkt eftir 6 mánuði. Tíðni alvarlegra aukaverkana á hjarta var 2,1 á hver 100 sjúklingaár (95% öryggismörk 3-15). Algengustu aukaverkanir á hjarta voru hraðsláttur (4%) og gáttatif (3%) (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir frá taugakerfi

Tilkynnt hefur verið um tilvik af afturkræfu baklægu heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / afturkræfum baklægum hvítuheilakvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Meðal einkenna eru sjóntruflanir, höfuðverkur, flog og breytt hugarástand, með eða án háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES/RPLS með sneiðmynd af heila. Í þeim tilvikum sem tilkynnt hafa verið voru þekktir áhættuþættir PRES/RPLS til staðar, þar á meðal

undirbyggjandi sjúkdómur sjúklingsins, háþrýstingur, ónæmisbælandi meðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Endurvirkjun lifrabólgu-B

Tilkynnt hefur verið um fá tilfelli endurvirkjunar lifrabólgu B, sem sum leiddu til dauða, hjá sjúklingum með hnúðaæðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu sem fengu MabThera eftir markaðssetningu lyfsins.

Lækkað gammaglóbúlín í blóði

Lækkuð þéttni gammaglóbúlína (IgA, IgG eða IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda) hefur sést hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með hnúðaæðabólgu og smásæja fjölæðabólgu sem fengu MabThera.

Eftir 6 mánuði í GPA/MPA 1 rannsókninni á því að koma á sjúkdómshléi hjá fullorðnum sjúklingum höfðu 27% þeirra sem fengu MabThera og höfðu eðlilega þéttni immúnóglóbúlína við upphaf rannsóknarinnar lága þéttni IgA, 58% höfðu lága þéttni IgG og 51% höfðu lága þéttni IgM, borið saman við 25%, 50% og 46% hjá þeim sem fengu cyclofosfamíð, í sömu röð. Heildartíðni sýkinga og alvarlegra sýkinga jókst ekki eftir lækun þéttni IgA, IgG eða IgM.

Í GPA/MPA 2 rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum sást hvorki munur á meðferðarhópnum sem hafði klíníska þýðingu né minnkun á þéttni heildar immúnóglóbúlíns, IgG, IgM eða IgA meðan á rannsókninni stóð.

Í klínísku rannsókninni hjá börnum var tilkynnt um litla þéttni immúnóglóbúlína hjá 3/25 sjúklingum (12%) á heildarrannsóknartímanum, hjá 18 sjúklingum (72%) hélst þéttni IgG langvarandi lág (skilgreint sem þéttni Ig undir lægri mörkum eðlilegra gilda í a.m.k 4 mánuði) (af þeim var þéttni IgM einnig langvarandi lág hjá 15 sjúklingum). Þrír sjúklingar fengu meðferð með immúnóglóbúlínunum í æð. Á grundvelli takmarkaðra gagna er ekki hægt að draga neinar öruggar ályktanir um hvort langvarandi lág gildi IgG eða IgM leiði til aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum hjá þessum sjúklingum. Afleiðingar langtímaskorts á B-frumum hjá börnum eru ekki þekktar.

Daufkyrningafæð

Í GPA/MPA 1 rannsókninni kom daufkyrningafæð af CTC stigi 3 eða hærra fram hjá 24% sjúklinga sem fengu MabThera (eina meðferðarlotu) og 23% sjúklinga sem fengu cyclofosfamíð. Daufkyrningafæð tengdist ekki sýnilegri aukningu alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu MabThera.

Í GPA/MPA 2 rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar af öllum stigum 0% hjá sjúklingum sem fengu MabThera en 5% hjá sjúklingum sem fengu azathióprín.

Húð og undirhúð

Í örfáum tilvikum hefur verið tilkynnt um húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða.

Reynsla af notkun við langvinnri blöðrusótt

Heildaröryggissnið MabThera við notkun við langvinnri blöðrusótt byggist á gögnum um sjúklinga í 2 klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

Samantekt öryggisupplýsinga í PV 1 rannsókninni (rannsókn ML22196) og PV 2 rannsókninni (rannsókn WA29330)

Öryggissnið MabThera við notkun ásamt sykursturum í litlum skömmtum í skamman tíma til meðferðar sjúklinga með langvinna blöðrusótt var rannsakað í slembiraðaðri, fjölsetra, opinni 3. stigs samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt, þar sem 38 sjúklingum með langvinna blöðrusótt var slembiraðað til að fá MabThera (PV 1 rannsóknin). Sjúklingar sem slembiraðað var til að fá MabThera fengu upphaflega 1000 mg í bláæð á degi 1 og síðan annan

1000 mg skammt í bláæð á degi 15. Viðhaldsskammtar sem námu 500 mg voru gefnir í bláæð í mánuðum 12 og 18. Sjúklingar gátu fengið 1000 mg skammt í bláæð við bakslagi (sjá kafla 5.1).

Í PV 2 rannsókninni, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við virkt efni og tvöfaldri gervimeðferð (double-dummy), sem gerð var til að meta öryggi og verkun MabThera í samanburði við mýcófénólat mofetíl (MMF) hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega langvinna blöðrusótt, sem þurftu á meðferð með barksterum til inntöku að halda, fengu 67 sjúklingar með langvinna blöðrusótt meðferð með MabThera (upphaflega 1.000 mg í bláæð á degi 1 og annan 1.000 mg skammt í bláæð á degi 15, endurtekið í vikum 24 og 26) í allt að 52 vikur (sjá kafla 5.1).

Öryggissnið MabThera hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt var í samræmi við staðfest öryggissnið hjá sjúklingum með aðra sjálfsofnæmissjúkdóma sem eru samþykktar ábendingar.

Tafla yfir aukaverkanir í PV 1 og PV 2 rannsóknunum eða eftir markaðssetningu lyfsins

Aukaverkanir með tíðnina „algengar“ eða „mjög algengar“ í PV 1 og PV 2 rannsóknunum eru sýndar í töflu 7. Fyrir PV 1 rannsóknina eru taldar upp aukaverkanir sem komu fram með tíðni $\geq 5\%$ hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt sem fengu MabThera og sem $\geq 2\%$ fleiri fundu fyrir í hópnum sem fékk meðferð með MabThera en í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með prednisóni í allt að 24 mánuði. Engir sjúklingar hættu þátttöku í PV 1 rannsókninni vegna aukaverkana. Fyrir PV 2 rannsóknina eru taldar upp aukaverkanir sem komu fram með tíðni $\geq 5\%$ hjá sjúklingum sem fengu MabThera og taldar voru tengjast lyfinu.

Aukaverkanir sem eingöngu komu fram eftir markaðssetningu lyfsins og ekki var unnt að ákvarða tíðni fyrir, eru taldar upp í tíðniflokknum „tíðni ekki þekkt“, sjá neðanmálsgreinar.

Tafla 7 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt sem fengu MabThera í PV 1 rannsókninni (allt að mánuði 24) og PV 2 rannsókninni (allt að viku 52) eða eftir markaðssetningu lyfsins

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar	Herpessýking Ristill (Herpes zoster) Herpessýking í munni Tárubólga Nefkoksbólga Hvítsveppasýking í munni Þvagfærasýking	alvarleg veirusýking ^{1,2} , mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ¹
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Totuæxli í húð (skin papilloma)	
Geðræn vandamál	Viðvarandi þunglyndi	Alvarlegt þunglyndi Pírringur	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	
Hjarta		Hraðsláttur	
Meltingarfæri		Verkur í efri hluta kviðarhols	
Húð og undirhúð	Hárlos	Kláði Ofsakláði Húðkvilli	
Stoðkerfi og bandvefur		Verkir í stoðkerfi Liðverkur Bakverkur	

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Þröttleysi Hiti	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ²		
¹ Hefur sést við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins. ² Sjá einnig kafla um sýkingar hér fyrir neðan. ³ Meðal innrennslistengdra viðbragða í PV 1 rannsókninni voru einkenni sem tilkynnt var um við næstu komu til læknisins eftir hvert innrennsli og aukaverkanir sem komu fram sama dag og innrennsli var gefið eða daginn eftir. Algengustu einkenni innrennslistengdra viðbragða/kjörhugtök í PV 1 rannsókninni voru höfuðverkur, kuldahrollur, hár blóðþrýstingur, ógleði, þröttleysi og verkur. Algengustu einkenni innrennslistengdra viðbragða/kjörhugtök í PV 2 rannsókninni voru mæði, hörundsroði, ofsvitnun, andlitsroði/hitaþot, lágþrýstingur/lágur blóðþrýstingur og útbrot/kláðaútbrot.			

Lýsing valinna aukaverkana

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð voru algeng í PV 1 rannsókninni (58%). Innrennslistengd viðbrögð voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg. Hlutfall sjúklinga sem fann fyrir innrennslistengdum viðbrögðum var 29% (11 sjúklingar) eftir fyrsta innrennsli, 40% (15 sjúklingar) eftir annað innrennsli, 13% (5 sjúklingar) eftir þriðja innrennsli og 10% (4 sjúklingar) eftir fjórða innrennsli. Engir sjúklingar hættu meðferð vegna innrennslistengdra viðbragða. Einkenni innrennslistengdra viðbragða voru svipuð að eðli og alvarleika og sést hefur hjá sjúklingum með iktsýki og hnúðaaðabólgu/smásæja fjölæðabólgu.

Í PV 2 rannsókninni komu innrennslistengd viðbrögð aðallega fram við fyrsta innrennsli og dró úr tíðni þeirra við síðari innrennsli: 17,9%, 4,5%, 3% og 3% sjúklinga fundu fyrir innrennslistengdum viðbrögðum við fyrsta, annað, þriðja og fjórða innrennsli, í þeirri röð. Hjá 11/15 sjúklingum sem fundu fyrir a.m.k. einni tegund innrennslistengdra viðbragða voru viðbrögðin af alvarleikastigi 1 eða 2. Hjá 4/15 sjúklingum var tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð af alvarleikastigi ≥ 3 og leiddu þau til þess að meðferð með MabThera var hætt; hjá þremur af þessum fjórum sjúklingum komu fram alvarleg (lífshættuleg) innrennslistengd viðbrögð. Alvarleg innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrsta innrennsli (hjá 2 sjúklingum) eða annað innrennsli (hjá 1 sjúklingi) og gengu þau til baka eftir meðferð samkvæmt einkennum.

Sýkingar

Í PV 1 rannsókninni fengu 14 sjúklingar (37%) í hópnum sem fékk MabThera meðferðartengdar sýkingar, en 15 sjúklingar (42%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með prednisóni. Algengustu sýkingar hjá hópnum sem fékk MabThera voru áblástur (herpes simplex) og ristill (herpes zoster), berkjubólga, þvagfærasýking, sveppasýking og tárubólga. Þrír sjúklingar (8%) í hópnum sem fékk MabThera fengu alls 5 alvarlegar sýkingar (lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, smitandi segamyndun (infective thrombosis), þófabólga milli hryggjarliða (intervertebral discitis), lungnasýking, blóðsýking af völdum *Staphylococcus*) og einn sjúklingur (3%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með prednisóni fékk alvarlega sýkingu (lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*).

Í PV 2 rannsókninni fengu 42 sjúklingar (62,7%) í hópnum sem fékk MabThera sýkingar. Algengustu sýkingar hjá hópnum sem fékk MabThera voru sýking í efri hluta öndunarvegna, nefkoksabólga, hvítsveppasýking í munni og þvagfærasýking. Sex sjúklingar (9%) í hópnum sem fékk MabThera fengu alvarlegar sýkingar.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar veirusýkingar hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt sem fengu meðferð með ritúxímabi.

Rannsóknarstofufrávik

Eftir innrennsli hjá hópnum sem fékk MabThera í PV 2 rannsókninni var algengt að vart yrði við tímabundna fækkun eítílfrumna, vegna fækkunar T-frumna af ýmsum tegundum í blóðrásinni, auk tímabundinnar lækkunar fosfórgilda. Þetta var talið stafa af innrennsli metýlprednisólons í bláæð sem lyfjaforgjöf.

Í PV 2 rannsókninni var algengt að sjá lág gildi IgG og mjög algengt að sjá lág gildi IgM, en engar vísbendingar voru um aukna hættu á alvarlegum sýkingum eftir að gildi IgG eða IgM lækkuðu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla er af hærri skömmtnum í klínískum rannsóknum hjá mönnum en samþykktum skömmtnum fyrir MabThera innrennsli. Stærsti skammtur af MabThera, gefinn með innrennsli í bláæð, sem hingað til hefur verið rannsakaður hjá mönnum er 5.000 mg (2.250 mg/m²), sem prófaður var í skammtaaukningarrannsókn hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði. Engin frekari atriði er vörðuð öryggi sjúklinganna komu í ljós.

Ef sjúklingar fá of stóran skammt á að hætta innrennsli tafarlaust og fylgjast vel með þeim.

Fimm tilvik ofskömmtnunar MabThera hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu. Í þremur tilvikum voru engar aukaverkanir tilkynntar. Þær tvær aukaverkanir sem voru tilkynntar voru influensulík einkenni, við 1,8 g skammt af rítúxímab, og banvæn öndunarbílun, við 2 g skammt af rítúxímab.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC flokkur: L01FA01

Verkunarháttur

Rítúxímab binst sértækt við CD20 mótefnavakann, sem er ósykrutengt fosfoprótein sem nær í gegnum himnu pre B og þroskaðra B eítílfrumna. Mótefnavakinn er tjáður á > 95% af öllum B eítílfrumukrabbameinum sem eru ekki af Hodgkins gerð (NHL).

CD20 er að finna bæði á eðlilegum og illkynja B frumum, en ekki á blóðmyndandi stofnfrumum, pro-B frumum, eðlilegum plasmafrumum eða öðrum eðlilegum vef. Þessi mótefnavaki innhverfist ekki við mótefnabindingu og fellur ekki af yfirborði frumunnar. CD20 berst ekki um plasma sem óbundinn mótefnavaki og er því ekki í samkeppni um mótefnabindingu.

Fab svæði rítúxímabs binst CD20 mótefnavakanum á B eítílfrumum og Fc svæðið getur ræst miðla ónæmissvars til að eyða B frumum. Mögulegir miðlar ónæmissvars eru þáttaháð frumueiturvirkni (CDC, complement-dependent cytotoxicity) af völdum C1q-bindingar og mótefnisháð frumueiturvirkni (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) sem einn eða fleiri Fcγ-viðtakar hafa milligöngu um á yfirborði kyrninga, stórátfrumna og NK-frumna. Einnig hefur verið sýnt fram á að binding rítúxímabs við CD20 mótefnavakann á B eítílfrumum geti komið af stað frumudauða með sjálfdepi.

Lyfhrif

Fjöldi B frumna í útæðablóði fór niður fyrir eðlileg gildi eftir fyrsta skammt MabThera. Hjá sjúklingum í meðferð vegna illkynja sjúkdóma í blóði hófst B-frumu endurheimt (recovery) innan 6 mánaða frá meðferð og urðu gildi yfirleitt aftur eðlileg innan 12 mánaða eftir að meðferð lauk, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum sjúklingum (allt að 23 mánaða endurheimtutími (miðgildi) eftir innleiðslumeðferð). Hjá sjúklingum með iktsýki varð vart við tafarlausa B-frumu lækkun (depletion) í útæðablóði eftir 1000 mg innrennsli MabThera sem gefið var tvisvar sinnum með 14 daga millibili. B-frumu gildi í útæðablóði fara að aukast frá og með 24. viku og vísbendingar um endurnýjun má sjá hjá meiri hluta sjúklinga í 40. viku, hvort sem MabThera var gefið sem einlyfjameðferð eða ásamt metrótrexati. Lítið hlutfall sjúklinga fékk langvinna B-frumu lækkun í útæðablóði sem stóð í 2 ár eða lengur eftir síðasta skammt af MabThera. Hjá sjúklingum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu fækkaði B-eitilfrumum í útæðablóði í <10 frumur/ μ l eftir tvö innrennsli 375 mg/ m^2 af ritúximabi með viku millibili og hélst þannig hjá flestum sjúklingum í 6 mánuði. Hjá meirihluta sjúklinga (81%) sáust merki um að B-eitilfrumum fjölgaði á ný og var fjöldi þeirra orðinn >10 frumur/ μ l eftir 12 mánuði og jókst það hlutfall í 87% sjúklinga eftir 18 mánuði.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi við meðferð við eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Hnútótt eitilæxli

Einlyfjameðferð

Upphafsméðferð, 4 skammtar vikulega

Í grundvallar rannsókninni fengu 166 sjúklingar með endurkomið eða lyfjaónæmt lágstigs eða hnútótt B eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð 375 mg/ m^2 af MabThera sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í fjórar vikur. Heildarsvörunarhlutfall hjá hópnum sem átti að meðhöndla var 48% (CI₉₅ % 41%-56%) og var full svörun (complete response, CR) 6% og hlutasvörun (partial response, PR) 42%. Áætlaður miðgildisstími fram að versnun hjá þeim sjúklingum sem svöruðu meðferð var 13,0 mánuðir. Í greiningu undirhópa var heildarsvörunarhlutfall hærra hjá sjúklingum með IWF B, C og D vefjafræðilegar undirtegundir samanborið við sjúklinga með IWF A undirtegund (58% á móti 12%), hærra hjá sjúklingum þar sem stærsta mein var < 5 cm á móti > 7 cm í stærsta þvermál (53% á móti 38%), og hærra hjá sjúklingum með endurkomu sjúkdóms eftir lyfjameðferð sem hafði borið árangur (chemosensitive) heldur en þeim sem voru ónæmir fyrir lyfjameðferð (chemoresistant) (skilgreint sem tímalengd svörunar < 3 mánuðir) (50% á móti 22%). Heildarsvörunarhlutfall hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið ígræðslu eigin beinmergs var 78% á móti 43% hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið slíka ígræðslu. Hvorki aldur, kyn, eitilæxlisstig, frumgreining, hvort æxli sé umfangsmikið (bulky) eða ekki, eðlilegt eða hátt LDH né hvort annar sjúkdómur en æxlið var til staðar hafði tölfraðilega marktæk áhrif (nákvæmt próf Fishers) á svörun við MabThera. Tölfraðilega marktæk fylgni kom fram milli svörunarhlutfalls og sjúkdóms í beinmerg. 40% sjúklinga með sjúkdóm í beinmerg svöruðu meðferð miðað við 59% sjúklinga án sjúkdóms í beinmerg ($p=0,0186$). Niðurstöður þessar voru ekki studdar af tölfraðilegri greiningu á afturför í áföngum (stepwise logistic regression analysis) þar sem eftirfarandi þættir voru taldir hafa forspárgildi: Vefjafræðileg gerð, bcl-2 jákvætt í upphafi, ónæmi fyrir síðustu lyfjameðferð og umfangsmikill sjúkdómur.

Upphafsméðferð, 8 skammtar vikulega

Í fjölsetra rannsókn án samanburðarhóps fengu 37 sjúklingar með endurkomið eða lyfjaónæmt lágstigs eða hnútótt B eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð 375 mg/ m^2 af MabThera sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku, alls átta skammta. Heildarsvörunarhlutfall var 57% (95% öryggisbil (CI); 41%-73%; full svörun 14%, hlutasvörun 43%) með áætlaðan miðgildisstíma fram að versnun hjá þeim sjúklingum sem svöruðu meðferð 19,4 mánuðir (á bilinu 5,3 til 38,9 mánuðir).

Upphafsméðferð, umfangsmikill sjúkdómur, 4 skammtar vikulega

Í gagnagrunni þriggja rannsókna fengu 39 sjúklingar með endurkomið eða lyfjaónæmt umfangsmikið (hvert mein ≥ 10 cm í þvermál) lágstigs eða hnútótt B eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð, 375 mg/m² af MabThera sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku, alls fjórar skammta. Heildarsvörunarhlutfall var 36% (CI₉₅ % 21%-51%; full svörun 3%, hlutasvörun 33%) með áætlaðan miðgildisstíma fram að versnun hjá þeim sjúklingum sem svöruðu meðferð 9,6 mánuðir (á bilinu 4,5 til 26,8 mánuðir).

Endurmeðferð, 4 skammtar vikulega

Í fjölsetra rannsókn án samanburðarhóps fengu 58 sjúklingar með endurkomið eða lyfjaónæmt lágstigs eða hnútótt B eitilfrumukrabbamein sem er ekki Hodgkinssjúkdómur, sem höfðu náð þeirri klínísku svörun sem stefnt var að í fyrri meðferðarlotu með MabThera, aftur 375 mg/m² af MabThera sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku, alls fjóra skammta. Þrír sjúklinganna höfðu fengið tvær meðferðarlotur með MabThera áður en þeir voru skráðir í þessa rannsókn og voru því að fá þriðju meðferðarlotuna í rannsókninni. Tveir sjúklingar fengu endurmeðferð tvisvar í rannsókninni. Miðað við þær 60 endurmeðferðir sem rannsakaðar voru var heildarsvörunarhlutfall 38% (CI₉₅ % 26%-51%; full svörun 10%, svörun að hluta 28%) með áætlaðan miðgildisstíma fram að versnun hjá þeim sjúklingum sem svöruðu meðferð 17,8 mánuðir (á bilinu 5,4 til 26,6). Þetta er hagstæður samanburður við tíma fram að versnun eftir fyrri meðferðarlotuna með MabThera (12,4 mánuðir).

Upphafsmæðferð í samsetningu með krabbmeinslyfjameðferð

Í opinni, slembiraðaðri rannsókn voru samtals 322 sjúklingar með hnútótt eitilfrumukrabbamein, sem höfðu ekki fengið meðferð áður valdir af handahófi til að fá annaðhvort CVP lyfjameðferð (cýklófosfamíð 750 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² eða allt að 2 mg á 1. degi og prednisólón 40 mg/m²/dag á 1.-5. degi) á þriggja vikna fresti í 8 meðferðarlotur eða MabThera 375 mg/m² ásamt CVP (R-CVP). MabThera var gefið á fyrsta degi hverrar meðferðarlotu. Alls fékk 321 sjúklingur (162 á R-CVP, 159 á CVP) meðferð og greiningu á verkun. Að miðgildi hafði verið fylgst með sjúklingunum í 53 mánuði. R-CVP leiddi til marktæks ávinnings samanborið við CVP hvað varðar aðalendapunkturinn, tíma fram að því að meðferð brást (27 mánuðir á móti 6,6 mánuðum, $p < 0,0001$, log-rank test). Hlutfall sjúklinga með æxlissvörun (CR, CRu, PR) var marktækt herra ($p < 0,0001$ Chi-Square próf) hjá R-CVP hópnum (80,9%) en hjá CVP hópnum (57,2). Meðferð með R-CVP lengdi marktækt tímann fram að sjúkdómsversnun (33,6 mánuðir) eða dauða (14,7 mánuðir) samanborið við CVP ($p < 0,0001$, log-rank próf). Miðgildis tímalengd svörunar var 37,7 mánuðir hjá R-CVP hópnum, en var 13,5 mánuðir hjá CVP hópnum ($p > 0,0001$, log-rank test).

Munurinn á meðferðarhópnum hvað varðar heildarlífun leiddi í ljós marktækan klínískan mun ($p=0,029$, log rank próf lagskipt eftir rannsóknarsetri): lífunarhlutfall eftir 53 mánuði var 80,9% hjá sjúklingum í R-CVP hópnum samanborið við 71,1% hjá sjúklingum í CVP hópnum.

Niðurstöður úr þremur öðrum slembiröðuðum rannsóknum þar sem MabThera var notað ásamt annarri krabbameinslyfjameðferðaráætlun en CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón-alfa) hafa einnig leitt í ljós marktæka framför hvað varðar svörunarhlutfall, tímaháðar breytur og heildarlífun. Í töflu 8 er yfirlit yfir helstu niðurstöður úr öllum rannsóknunum fjórum.

Tafla 8 Yfirlit yfir helstu niðurstöður úr fjórum III. stigs, slembiröðuðum rannsóknum þar sem metinn var ávinningur af MabThera með mismunandi krabbameinslyfjameðferðaráætlunum við hnútóttu eítílfrumukrabbameini

Rannsókn	Meðferð, n	Miðgildis eftirfylgni (FU), mánuðir	Heildarsvörunar-hlutfall (ORR), %	Fullkomin svörun (CR)	Miðgildis TTF/PFS/EFS, mánuðir	Hlutfall OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Miðgildis TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 mánuðir 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Miðgildis TTF: 2,6 ár Náðist ekki p < 0,001	18 mánuðir 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Miðgildis PFS: 28,8 Náðist ekki p < 0,0001	48 mánuðir 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Miðgildis EFS: 36 Náðist ekki p < 0,0001	42 mánuðir 84 91 p = 0,029

EFS – Lifun án aukaverkana

TTP – Tími fram að versnun sjúkdóms eða dauða (Time to progression or death)

PFS – Lifun án sjúkdómsversunar (Progression-Free Survival)

TTF – Tími framað því að meðferð brást (Time to Treatment Failure)

OS – Hlutfall lifunar þegar greiningar voru gerðar

Viðhaldsmeðferð

Áður ómeðhöndlað hnútótt eítílfrumukrabbamein

Í framvirkri, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, III. stigs rannsókn fengu 1193 sjúklingar með áður ómeðhöndlað langt gengið hnútótt eítílfrumukrabbamein innleiðslumeðferð með R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eða R-FCM (n=44), að vali rannsakandans. Alls svöruðu 1078 sjúklingar innleiðslumeðferð og var 1018 þeirra slembiraðað til að annaðhvort fá MabThera viðhaldsmeðferð (n=505) eða fylgst væri með þeim án frekari meðferðar (n=513). Meðferðarhóparnir tveir voru mjög áþekkir með tilliti til ástands við upphaf rannsóknar og sjúkdómsstigs. MabThera viðhaldsmeðferð fólst í einu innrennsli MabThera, 375 mg/m² líkamsyfirborðs, á 2 mánaða fresti fram að versnun sjúkdóms eða að hámarki í tvö ár.

Fyrirfram skilgreind frumgreining var gerð eftir eftirfylgni að miðgildislengd í 25 mánuði frá slembiröðun, en þá hafði MabThera viðhaldsmeðferð valdið klínískt mikilvægri og tölfræðilega marktækri breytingu til hins betra varðandi aðalendapunkturinn lifun án sjúkdómsversunar (PFS) samkvæmt mati rannsakanda, borið saman við sjúklinga með áður ómeðhöndlað hnútótt eítílfrumukrabbamein sem fylgst var með án frekari meðferðar (tafla 9).

Í frumgreiningunni sást einnig marktækur ávinningur MabThera viðhaldsmeðferð varðandi aukamælibreyturnar lifun án aukaverkana (EFS), tíma fram að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini (time to next anti-lymphoma treatment, TNLT), tíma fram að næstu krabbameinslyfjameðferð (time to next chemotherapy, TNCT) og heildarsvörunarhlutfall (ORR) (tafla 9).

Gögn úr framlengdri eftirfylgni sjúklinga í rannsókninni (miðgildislengd 9 ár) staðfestu langtímaávinning af viðhaldsmeðferð með MabThera varðandi lifun án versunar sjúkdóms, lifun án aukaverkana, tíma fram að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini og tíma fram að næstu krabbameinslyfjameðferð (tafla 9).

Tafla 9 Yfirlit yfir verkunarniðurstöður á viðhaldsmeðferð með MabThera borið saman við að fylgst sé með sjúklingum við frumgreiningu samkvæmt rannsóknaráætlun og eftir eftirfylgni sem var 9 ár að miðgildislengd (lokagreining)

	Frumgreining (miðgildislengd eftirfylgni: 25 mánuðir)		Lokagreining (miðgildislengd eftirfylgni: 9,0 ár)	
	Fylgst með N=513	MabThera N=505	Fylgst með N=513	MabThera N=505
Aðalmælibreyta fyrir virkni Lifun án versunar sjúkdóms (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR	4,06 ár	10,49 ár
		<0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50%	<0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39%	
Viðbótarmælibreytur fyrir virkni Heildarlifun (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR	NR	NR
		0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11%	0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6%	
Lifun án aukaverkana (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	38 mánuðir	NR	4,04 ár	9,25 ár
		<0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46%	<0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36%	
TNLT (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR	6,11 ár	NR
		0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39%	<0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34%	
TNCT (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR	9,32 ár	NR
		0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40%	0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39%	
Heildarsvörunarhlutfall* kí-kvaðrat p-gildi líkindahlutfall (95% öryggismörk)	55%	74%	61%	79%
		<0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	<0,0001 2,43 (1,84; 3,22)	
Hlutfall algerrar svörunar (CR/CRu)* kí-kvaðrat p-gildi hlutfallslegar líkur (95% öryggismörk)	48%	67%	53%	72%
		<0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	<0,0001 2,34 (1,80; 3,03)	

* við lok viðhaldsmeðferðar/eftirfylgni; Niðurstöður lokagreiningar byggðust á eftirfylgni sem var 73 mánuðir að miðgildislengd.

NR: náðist ekki fyrir lok klínískar gagnasöfnunar, TNCT: tími fram að næstu krabbameinslyfjameðferð; TNLT: tími fram að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini.

MabThera viðhaldsmeðferð veitti samræmdan ávinning í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sjúklinga sem rannsakaðir voru, hvort sem þeir voru aðgreindir eftir kyni (karlkyns, kvenkyns), aldri (<60 ára, >= 60 ára), FLIPI stigun (<=1, 2 eða >=3) eða innleiðslumeðferð (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) og óháð því hversu vel þeir svöruðu innleiðslumeðferð (alger svörun (CR), óviss alger svörun

(CRu) eða hlutasvörun (PR)). Greining til könnunar á ávinningi af viðhaldsmeðferð sýndi minni áhrif hjá eldri sjúklingum (> 70 ára að aldri), en fjöldi í úrtaki var lítill.

Endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein

Í framvirkri, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, III. stigs rannsókn var 465 sjúklingum með endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein slembiraðað í fyrsta áfanga að innleiðslumeðferð með CHOP (cýklófosfamíð, doxórúbicín, vínkristín, prednisólón; n=231) eða MabThera auk CHOP (R-CHOP; n=234). Gott jafnvægi var milli meðferðarhópanna hvað varðaði grunneinkenni og sjúkdómsstig. Samtals 334 sjúklingum sem fengu fullt eða nokkurt sjúkdómshlé (remission) eftir innleiðslumeðferð var slembiraðað í annan áfanga í MabThera viðhaldsmeðferð (n=167) eða eftirlitshóp (n=167). MabThera viðhaldsmeðferð fólst í einu innrennsli af MabThera sem nam 375 mg/m² líkamsyfirborðs á 3 mánaða fresti fram að sjúkdómsversnun eða að hámarki í tvö ár.

Endanleg greining á verkun tók til allra sjúklinga sem slembiraðað hafði verið í báða hluta rannsóknarinnar. Eftir miðgildis eftirlitstíma sem nam 31 mánuði hjá sjúklingum sem slembiraðað hafði verið í innleiðslustigið, bætti R-CHOP marktækt árangur hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein samanborið við CHOP (sjá töflu 10).

Tafla 10 Innleiðslustig: Yfirlit yfir verkunarniðurstöður CHOP á móti R-CHOP (31 mánaðar miðgildiseftirlitstími)

	CHOP	R-CHOP	p-gildi	Áhættuminnkun ¹⁾
Aðalverkun				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Mat var reiknað út frá áhættuhlutfalli

²⁾ Síðasta æxlissvörun skv. mati rannsóknaraðila. „Aðal“ tölfræðiprófun á „svörun“ var próf á tilhneigingu (trend test) hjá CR gagnvart PR gagnvart engri svörun (p < 0,0001)
Skammstafanir: NA (not available), ekki fáanleg; ORR (overall response rate), heildarsvörunarhlutfall; CR (complete response), full svörun; PR (partial response), hlutasvörun

Hvað varðar sjúklinga sem var slembiraðað á viðhaldsstig rannsóknarinnar var miðgildiseftirlitstími 28 mánuðir frá því að slembiraðað var í viðhaldsmeðferð. Viðhaldsmeðferð með MabThera leiddi til klínískt mikilvægrar og tölfræðilega marktækrar bætingar á aðalendapunkti, lifun fram að versnun (tímanum frá því að slembiraðað var í viðhaldsmeðferð til endurkomu, sjúkdómsversnunar eða dauða), samanborið við þann hóp sem einungis sætti eftirliti (p<0,0001 log-rank test). Miðgildislifun fram að versnun var 42,2 mánuðir hjá MabThera viðhaldshópnum samanborið við 14,3 mánuði hjá eftirlitshópnum. Ef beitt er cox aðhvarfsgreiningu (cox regression analysis) minnkaði hættan á að verða fyrir sjúkdómsversnun eða dauða um 61% með MabThera viðhaldsmeðferð samanborið við eftirlitshóp (95% öryggisbil; 45%-72%). Samkvæmt mati Kaplan-Meier um lifun fram að versnun var hlutfallið eftir 12 mánuði 78% hjá MabThera viðhaldshópnum á móti 57% hjá eftirlitshópnum. Greining á heildarlifun staðfesti marktækan ávinning MabThera viðhaldsmeðferðar fram yfir eftirlit (p=0,0039 log-rank test). Með MabThera viðhaldsmeðferð minnkaði hætta á dauða um 56% (95% öryggisbil; 22%-75%).

Tafla 11 Viðhaldsstig: Yfirlit yfir verkunarniðurstöður MabThera samanborið við eftirlitshóp (28 mánaða miðgildiseftirlitstími)

Verkunarviðmiðun	Kaplan-Meier mat á miðgildistíma fram að atburði (Mánuðir)			Áhættu-minnkun
	Eftirlitshópur (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p gildi	
Lifun fram að versnun	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Heildarlifun	NR	NR	0,0039	56 %
Tími fram að nýrri meðferð á eitilfrumukrabbameini	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Lifun án sjúkdóms ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Greining á undirhóp				
Lifun fram að versnun				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR (full svörun)	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR (hlutasvörun)	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
Heildarlifun				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: náðist ekki;^a: Á aðeins við um sjúklinga sem náðu fullri svörun (CR)

Ávinningur af MabThera viðhaldsmeðferð var staðfestur í öllum undirhópum sem greindir voru, hver svo sem innleiðslumeðferðin var (CHOP eða R-CHOP) eða hversu góð svörun sem fékkst úr innleiðslumeðferð (CR eða PR) (tafla 11). MabThera viðhaldsmeðferð lengdi marktækt miðgildislifun fram að versnun hjá sjúklingum sem svöruðu CHOP innleiðslumeðferð (miðgildis lifun fram að versnun 37,5 mánuðir á móti 11,6 mánuðum, $p < 0,0001$) sem og hjá þeim sem svöruðu R-CHOP innleiðslumeðferð (miðgildis lifun fram að versnun 51,9 mánuðir á móti 22,1 mánuði, $p = 0,0071$). Þótt undirhópar væru litlir, veitti MabThera viðhaldsmeðferð marktækan ávinning hvað varðar heildarlifun, bæði hjá sjúklingum sem svöruðu CHOP meðferð og þeim sem svöruðu R-CHOP meðferð, þótt þörf sé fyrir lengri eftirfylgni til að staðfesta þessa athugun.

Dreift, stórfrumu B eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð, hjá fullorðnum sjúklingum

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn fengu samtals 399 áður ómeðhöndlaðir aldraðir sjúklingar (aldur 60 til 80 ára) með dreift, stórfrumu B eitilfrumukrabbamein, hefðbundna CHOP krabbameinslyfjameðferð (cýklófosfamíð 750 mg/m², doxórúbicín 50 mg/m², vínkristín 1,4 mg/m² að hámarki 2 mg á 1. degi, og prednisón 40 mg/m²/dag á 1.-5. degi) á 3 vikna fresti í átta lotum, eða MabThera 375 mg/m² ásamt CHOP (R-CHOP). MabThera var gefið á fyrsta degi meðferðarlotunnar.

Endanleg greining á verkun náði til allra sjúklinga í slembiúrtaki (197 CHOP, 202 R-CHOP) og tók eftirfylgni að miðgildi um 31 mánuð. Gott jafnvægi var milli meðferðarhópanna tveggja hvað varðaði sjúkdómseinkenni við grunnlínu og á hvaða stigi sjúkdómurinn var. Í lokagreiningu var staðfest að með R-CHOP meðferð fékkst klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur ávinningur hvað varðar lengd lifunar án áfalla (aðalmælikvarðinn á verkun, þar sem áföll voru dauði, bakslag eða framsækni eitilæxlis eða að ný eitilæxlismeðferð væri hafin) ($p = 0,0001$). Kaplan Meier mat á miðgildislengd á áfallalausri lifun var 35 mánuðir í R-CHOP hópnum samanborið við 13 mánuði hjá CHOP hópnum sem þýðir minnkaða áhættu um 41%. Eftir 24 mánuði var mat á heildarlifun 68,2% í R-CHOP hópnum miðað við 57,4% í CHOP hópnum. Síðari greining á lengd lifunar, þar sem miðgildislengd eftirfylgni

var 60 mánuðir, staðfesti ávinning af R-CHOP fram yfir CHOP meðferð ($p=0,0071$) og kom þar fram að áhætta minnkaði um 32%.

Greining á öllum aukaviðmiðunum (svörunarhlutfall, lifun án versnunar, lifun án sjúkdóms, tímalengd svörunar) staðfesti meðferðaráhrif R-CHOP samanborið við CHOP. Heildarsvörunarhlutfall eftir 8. lotu voru 76,2% hjá R-CHOP hópnum og 62,4% hjá CHOP hópnum ($p=0,0028$). Hættan á að sjúkdómurinn versnaði minnkaði um 46% og hættan á bakslagi um 51%. Hjá öllum undirhópum sjúklinga (kyn, aldur, áhættustuðull eftir aldri (IPI, International Prognostic Index), Ann Arbor stig, ECOG, $\beta 2$ míkroglóbúlín, LDH, albúmín, B-einkenni, umfangsmikill sjúkdómur („bulky“), sjúkdómur utan eitla (extranodal), sjúkdómur í beinmerg) var áhættuhlutfall lifunar án áfalla og heildarlifunar (R-CHOP borið saman við CHOP) undir 0,83 og 0,95 fyrir hvorn þátt um sig. R-CHOP tengdist betri árangri bæði hjá sjúklingum í mikilli og lítilli hættu samkvæmt IPI eftir aldri.

Klínískar rannsóknarniðurstöður

Hjá þeim 67 sjúklingum þar sem metið var manna and-músa mótefni (HAMA, human anti-mouse antibody) varð ekki vart við neinar svaranir. Hjá þeim 356 sjúklingum þar sem metið var mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibody, ADA) var 1,1% (4 sjúklingar) jákvætt.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Í tveimur opnum, slembiröðuðum rannsóknum var 817 áður ómeðhöndluðum sjúklingum og 552 sjúklingum með endurkomið/þrálátt, langvinnt eitilfrumuhvítblæði slembiraðað og fengu þeir annaðhvort FC krabbameinslyfjameðferð (flúdarabín 25 mg/m², cýklófosfamíd 250 mg/m², daga 1-3) á 4 vikna fresti í 6 meðferðarlotum eða MabThera ásamt FC (R-FC). MabThera var gefið í skammtinum 375 mg/m² í fyrstu meðferðarlotu, einum degi fyrir krabbameinslyfjameðferð og í skammtinum 500 mg/m² á 1. degi í hverri meðferðarlotu þar á eftir. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni á endurkomnu/þrálátu langvinnu eitilfrumuhvítblæði ef þeir höfðu áður verið meðhöndlaðir með einstofna mótefni eða ef þeir svöruðu illa (skilgreint sem brestur til að ná bata að hluta til í að minnsta kosti 6 mánuði) flúdarabíni eða annarri núkleósíðhliðstæðu.

Heildarfjöldi sjúklinga sem rannsakaðir voru með tilliti til verkunar var 810 sjúklingar (403 R-FC, 407 FC) í rannsókninni á áður ómeðhöndluðum sjúklingum (first-line study) (tafla 12a og tafla 12b) og 552 sjúklingar (276 R-FC, 276 FC) í rannsókninni hjá sjúklingum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm (tafla 13).

Eftir að fylgst hafði verið með sjúklingunum í 48,1 mánuð (miðgildislengd) í rannsókninni á áður ómeðhöndluðum sjúklingum var miðgildislifun fram að versnun sjúkdóms 55 mánuðir í R-FC hópnum og 33 mánuðir í FC hópnum ($p < 0,0001$, log-rank test). Greining á heildarlifun sýndi marktækan ávinning af R-FC meðferðinni umfram FC krabbameinslyfjameðferð eingöngu ($p = 0,0319$, log-rank test) (tafla 12a). Ávinningur hvað varðar lifun fram að versnun sjúkdóms var stöðugur í flestum undirhópum sjúklinga sem rannsakaðir voru í samræmi við sjúkdómshættu við grunnlínu (þ.e. Binet stig A-C) (tafla 12b).

Tafla 12a Fyrsti valkostur meðferðar sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði
Yfirlit yfir verkunarniðurstöður MabThera ásamt FC á móti FC einu
sér - miðgildisrannsóknartími 48,1 mánuðir

Verkunarviðmiðun	Kaplan-Meier mat á miðgildistíma fram að atburði (mánuðir)			Áhættu- minnkun
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-Rank p gildi	
Lifun fram að versnun	32,8	55,3	<0,0001	45%
Heildarlifun	NR	NR	0,0319	27%
Lifun án aukaverkana	31,3	51,8	<0,0001	44%
Heildarsvörunarhlutfall (CR, nPR, eða PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Full svörun (CR hlutfall)	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Tímalengd svörunar*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Lifun án sjúkdóms**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tími fram að nýrri meðferð	47,2	69,7	<0,0001	42%

Heildarsvörunarhlutfall og full svörun (CR) er fundin með notkun Chi-square prófs. NR: náðist ekki; n.a. á ekki við

*: Á aðeins við um sjúklinga sem náðu fullri svörun (CR), nPR, eða hlutasvörun (PR)

***: Á aðeins við um sjúklinga sem náðu fullri svörun (CR)

Tafla 12b Fyrsti valkostur meðferðar sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði
Áhættuhlutfall varðandi lifun fram að versnun samkvæmt Binet stigi (ITT) -
miðgildisrannsóknartími 48,1 mánuðir

Lifun fram að versnun	Fjöldi sjúklinga		Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	p-gildi (Wald próf, ekki aðlagð)
	FC	R-FC		
Binet stig A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stig B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stig C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Öryggisbil

Í rannsókninni hjá sjúklingum með endurkominn/prálátan sjúkdóm var miðgildislifun fram að versnun sjúkdóms (aðalendapunkturinn) 30,6 mánuðir í R-FC hópnum og 20,6 mánuðir í FC hópnum ($p=0,0002$, log-rank test). Ávinningur hvað varðar lifun fram að versnun sjúkdóms kom fram hjá flestum undirhópum sjúklinga sem rannsakaðir voru í samræmi við sjúkdómshættu við upphaf rannsóknar. Smávægileg en ekki marktæk aukning á heildarlifun var tilkynnt hjá R-FC samanbórið við FC hóp.

Tafla 13 Meðferð á endurkomnu/þrálátu langvinnu eitilfrumuhvítblæði – yfirlit yfir verkunarniðurstöður MabThera ásamt FC á móti FC einu sér (miðgildisrannsóknartími 25,3 mánuðir)

Verkunarviðmiðun	Kaplan-Meier mat á miðgildistíma fram að atburði (mánuðir)			Áhættu-minnkun
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank p gildi	
Lifun fram að versnun	20,6	30,6	0,0002	35%
Heildarlifun	51,9	NR	0,2874	17%
Lifun án aukaverkana	19,3	28,7	0,0002	36%
Heildarsvörunarhlutfall (CR, nPR, eða PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Full svörun (CR hlutfall)	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Tímalengd svörunar*	27,6	39,6	0,0252	31%
Lifun án sjúkdóms**	42,2.	39,6	0,8842	-6%
Tími fram að nýrri CLL meðferð	34,2.	NR	0,0024	35%

Heildarsvörunarhlutfall og full svörun (CR) er fundin með notkun Chi-square prófs.

*: Á aðeins við um sjúklinga sem náðu fullri svörun (CR), nPR, eða hlutasvörun (PR);

NR: náðist ekki n.a. á ekki við

**: Á aðeins við um sjúklinga sem náðu fullri svörun (CR);

Niðurstöður annarra rannsókna (supportive studies) þar sem MabThera var notað ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð (þar á meðal CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustín og kladribín) við meðferð sjúklinga með áður ómeðhöndlað og/eða endurkomið/þrálátt langvinnt eitilfrumuhvítblæði hafa einnig sýnt fram á hátt heildarsvörunarhlutfall sem kemur fram sem lengri lifun fram að versnun með ávinningi, þó með lítilliga hækkaðri eiturvirkni (sérstaklega í merg. Þessar rannsóknir styðja notkun MabThera með hvaða krabbameinslyfjameðferð sem er.

Upplýsingar frá u.þ.b. 180 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með MabThera hafa sýnt klínískan ávinning (full svörun meðtalin (CR)) og styðja MabThera endurmeðferð.

Börn

Fjölsetra, opin, slembiröðuð rannsókn á notkun Lymphome Malin B (LMB) krabbameinslyfjameðferðar (barksterar, vínkristín, cyklófosfamíð, háskammta metótrexat, cytarabín, doxórúbísín, etoposíð og þrenns konar lyf [metótrexat/cytarabín/ barksterar] í mænugöng), einnar sér eða ásamt MabThera, var gerð hjá börnum með langt gengið, CD20 jákvætt, DLBCL/BL/BAL/BLL sem ekki hafði áður verið meðhöndlað. Langt gengið krabbamein er skilgreint sem III. stigs með hækkað gildi LDH („B-high“), [LDH > tvöföld gildandi efri mörk eðlilegra gilda hjá fullorðnum (>N x 2)] eða allt IV. stigs krabbamein eða BAL. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort LMB krabbameinslyfjameðferð eða sex innrennsli MabThera í bláæð, í skömmtum sem námu 375 mg/m² líkamsyfirborðs ásamt LMB krabbameinslyfjameðferð (tvö innrennsli í hvorri tveggja innleiðslulotna og eitt innrennsli í hvorri tveggja styrkingarlotna) samkvæmt LMB meðferðaráætlun. Alls voru gögn frá 328 slembiröðuðum sjúklingum lögð til grundvallar greiningu á öryggi, af þeim fékk einn sjúklingur yngri en 3 ára MabThera ásamt LMB krabbameinslyfjameðferð.

Meðferðarhóparnir tveir, sá sem fékk LMB krabbameinslyfjameðferð (LMB) og sá sem fékk LMB krabbameinslyfjameðferð ásamt MabThera (R-LMB), voru mjög svipaðir með tilliti til einkenna við upphaf meðferðar. Miðgildi aldurs var 7 ár í LMB-meðferðarhópnum en 8 ár í R-LMB-meðferðarhópnum. U.þ.b. helmingur sjúklinga var í hópi B (50,6% í LMB-meðferðarhópnum en 49,4% í R-LMB-meðferðarhópnum), 39,6% í hvorum meðferðarhóp voru í hópi C1 og 9,8% sjúklinga í LMB-meðferðarhópnum en 11,0% sjúklinga í R-LMB-meðferðarhópnum voru í hópi C3. Samkvæmt

Murphy-stigun voru flestir sjúklingar annaðhvort með III. stigs BL (45,7% í LMB-meðferðarhópnum en 43,3% í R-LMB-meðferðarhópnum) eða BAL án meins í miðtaugakerfi (CNS negative) (21,3% í LMB-meðferðarhópnum en 24,4% í R-LMB-meðferðarhópnum). Minna en helmingur sjúklinga (45,1% í hvorum meðferðarhóp) var með sjúkdóm í beinmerg og flestir sjúklingar (72,6% í LMB-meðferðarhópnum en 73,2% í R-LMB-meðferðarhópnum) voru án sjúkdóms í miðtaugakerfi. Aðalmælibreyta fyrir verkun var lifun án aukaverkana (event-free survival), þar sem tilvik aukaverkana voru skilgreind sem versnandi sjúkdómur, bakslag, nýr illkynja sjúkdómur, dauðsfall af hvaða orsök sem var eða skortur á svörum, sem sást með því að lifandi frumur greindust í leifum eftir seinni meðferðarlotu með CYVE, hvert af þessu sem varð fyrst. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru heildarlifun og algert sjúkdómshlé (complete remission).

Í fyrirfram ákveðinni áfangagreiningu, þegar miðgildi lengdar eftirfylgni var u.þ.b. 1 ár, sást ávinningur sem skipti máli klínískt varðandi aðalmælibreytuna, lifun án aukaverkana, og var mat á 1 árs tíðni lifunar án aukaverkana 94,2% (95% öryggismörk 88,5% - 97,2%) í R-LMB hópnum, en 81,5% (95% öryggismörk 73,0% - 87,8%) í LMB hópnum, og var aðlagð Cox áhættuhlutfall 0,33 (95% öryggismörk 0,14 – 0,79). Á grundvelli þessara niðurstöðna ráðlagði óháð gagnaeftirlitsnefnd að slembiröðun skyldi hætt og var sjúklingum í LMB hópnum leyft að skipta um hóp og fá MabThera.

Frumgreining á verkun var framkvæmd á gögnum frá 328 slembiröðuðum sjúklingum og var miðgildi lengdar eftirfylgni 3,1 ár. Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 14.

Tafla 14: Yfirlit yfir helstu niðurstöður varðandi verkun (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT))

Greining	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
Lifun án aukaverkana	28 tilvik	10 tilvik
	p-gildi samkvæmt einhliða log-rank prófi 0,0006	
	Aðlagð Cox áhættuhlutfall 0,32 (90% öryggismörk: 0,17; 0,58)	
3 ára tíðni lifunar án aukaverkana	82,3% (95% öryggismörk: 75,7%; 87,5%)	93,9% (95% öryggismörk: 89,1%; 96,7%)
Heildarlifun	20 dauðsföll	8 dauðsföll
	p-gildi samkvæmt einhliða log-rank prófi 0,0061	
	Aðlagð Cox áhættuhlutfall 0,36 (95% öryggismörk: 0,16; 0,81)	
3 ára tíðni heildarlifunar	87,3% (95% öryggismörk: 81,2%; 91,6%)	95,1% (95% öryggismörk: 90,5%; 97,5%)
Tíðni algers sjúkdómshlés (CR)	93,6% (95% öryggismörk: 88,2%; 97,0%)	94,0% (95% öryggismörk: 88,8%; 97,2%)

Frumgreining á verkun sýndi ávinning varðandi lifun án aukaverkana þegar MabThera var bætt við LMB krabbameinsmeðferð, borið saman við LMB krabbameinsmeðferð eina sér, og var áhættuhlutfall fyrir lifun án aukaverkana 0,32 (90% öryggismörk 0,17 – 0,58) samkvæmt Cox-aðhvarfsgreiningu, þegar leiðrétt hafði verið fyrir þjóðerni, vefjafræði og meðferðarhóp. Þó ekki sæist mikill munur milli meðferðarhópanna tveggja á fjölda sjúklinga sem náðu algeru sjúkdómshléi var einnig sýnt fram á ávinning af því að bæta MabThera við krabbameinsmeðferð varðandi heildarlifun, sem var viðbótarmælibreyta, og var áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 0,36 (95% öryggismörk 0,16 – 0,81).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á MabThera hjá öllum undirhópum barna við hnútóttu eitilfrumukrabbameini og langvinnu eitilfrumuhvítblæði og hjá börnum frá fæðingu að < 6 mánaða aldri við CD20 jákvæðu, dreifðu

stórfrumu B-eitilæxli (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Klínísk verkun og öryggi við meðferð við iktsýki

Sýnt var fram á öryggi og verkun MabThera við að draga úr einkennum iktsýki hjá sjúklingum með ónæga svörun við TNF blokka, í grundvallar, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn (rannsókn 1).

Rannsókn 1 mat 517 sjúklinga þar sem svörun hafði verið ónóg eða óþol myndast gegn einni eða fleiri TNF blokka meðferðum. Sjúklingar sem til greina komu voru með virka iktsýki sem greind hafði verið samkvæmt viðmiðum American College of Rheumatology (ACR). MabThera var gefið sem tvö innrennsli í bláæð með 15 daga millibili. Sjúklingar fengu 2 x 1000 mg innrennsli í bláæð af MabThera eða lyfleysu ásamt metótrexati. Allir sjúklingarnir fengu samhliða 60 mg af prednisóni til inntöku á 2.-7. degi og 30 mg á 8.-14. degi frá fyrri innrennslinu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í 24. viku. Fylgst var með sjúklingum fram yfir 24. viku fyrir langtíma endapunkta, þar á meðal röntgenskoðun eftir 56 vikur og 104 vikur. Á þessum tíma fengu 81% sjúklinga úr upphaflega lyfleysuhópnum MabThera á milli 24. viku og 56. viku, samkvæmt opinni framlengdri rannsóknaraðferðarlýsingu.

Rannsóknir á MabThera hjá sjúklingum með skammt gengna liðagigt (sjúklingum án fyrri meðferðar með metótrexati og sjúklingum með ófullnægjandi svörun við metótrexati sem ekki höfðu enn fengið TNF-alfa hemla) náðu aðalendapunktum sínum (primary endpoints). MabThera er ekki ætlað þessum sjúklingum þar sem öryggisupplýsingar um langtímameðferð með MabThera eru ekki nægar, einkum varðandi hættu á illkynja sjúkdómum og PML.

Niðurstöður varðandi virkni sjúkdóms

MabThera ásamt metótrexati jók marktækt hlutfall sjúklinga sem náðu a.m.k. 20% framförum í ACR-stigum samanborið við sjúklinga sem fengu metótrexat eitt sér (tafla 15). Í öllum rannsóknum sem gerðar voru vegna þróunar lyfsins var ávinningur af meðferð svipaður hjá sjúklingum óháð aldri, kyni, líkamsyfirborði, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða stigi sjúkdómsins.

Einnig varð vart við klínískar og tölfræðilega marktækar framfarir hvað varðar hvern einstakan þátt ACR-svörunarinnar (tölur um auma og bólgnu liði, altækt mat sjúklings og læknis, fötlunarstuðlum (HAQ), mat á verkjum og C-Reactive Proteins (mg/dl).

Tafla 15 Niðurstöður varðandi klíníska svörun við aðalendapunkt í rannsókn 1 (hjá hópnum sem átti að meðhöndla (ITT))

	Útkoma†	Lyfleysa+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Rannsókn 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR svörun (góð/miðlungi góð)	44 (22%)	193 (65%)***
	Meðalbreyting í DAS	-0,34	-1,83

†Útkoma eftir 24 vikur

Marktækur munur miðað við lyfleysu + MTX á aðaltímupunkti: ***p ≤ 0,0001

Hjá sjúklingum sem fengu MabThera ásamt metótrexati var marktækt meiri lækun á virknistigi sjúkdóms (DAS28) en hjá sjúklingum sem fengu metótrexat eitt sér (tafla 15). Á svipaðan hátt fékkst góð eða miðlungi góð EULAR svörun (European League Against Rheumatism) í öllum rannsóknum hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu MabThera og metótrexat en hjá sjúklingum sem fengu metótrexat eitt sér (tafla 15).

Svörun samkvæmt röntgenmyndun

Skemmdir í liðum voru metnar með röntgenmyndum og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori (modified Total Sharp Score, mTSS) og þáttum þess, fleiðurskori (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score).

Í rannsókn 1, sem gerð var hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir einni eða fleiri meðferðum með TNF blokkum sem fengu MabThera ásamt metótrexati, sást marktækt minni versnun sjúkdómsins eftir 56 vikur, staðfest með röntgenmynd, en hjá sjúklingum sem fengu einungis metótrexat í upphafi. Af þeim sjúklingum sem upphaflega fengu einungis metótrexat, fengu 81% MabThera annaðhvort sem hjálparlyf í 16.-24. viku eða í framhaldsrannsókn fyrir 56. viku. Hærra hlutfall af sjúklingum sem upphaflega fengu MabThera/metótrexat meðferð sýndi enga versnun eyðingar (erosive progression) á 56 vikum (tafla 16).

Tafla 16 Rannsóknarniðurstaða eftir 1 ár samkvæmt röntgenmynd (hjá aðlöguðum hóp sem átti að meðhöndla (mITT))

	Lyfleysa+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Rannsókn 1	(n = 184)	(n = 273)
Meðalbreyting frá grunnlínu: Aðlagð heildar Sharp skor	2,30	1,01*
Fleiðurskor	1,32	0,60*
Þrengingarskor liðbils	0,98	0,41**
Hlutfall sjúklinga með enga breytingu á röntgenmynd	46%	53%, NS
Hlutfall sjúklinga með enga fleiðurbreytingu (erosive change)	52%	60%,NS

150 sjúklingar sem var upphaflega slembiraðað á lyfleysu + MTX í rannsókn 1 höfðu fengið a.m.k. eina lotu af RTX + MTX eftir eitt ár

* p < 0,05, ** p < 0,001. Skammstöfun: NS, ekki marktækt (non significant)

Stöðvun á versnandi liðskemmdum kom einnig í ljós til lengri tíma. Röntgengreining eftir 2 ár í rannsókn 1 sýndi að marktækt hafði dregið úr versnun á skemmdum í liðum hjá sjúklingum sem fengu MabThera ásamt metótrexati samanborið við þá sem fengu metótrexat eitt sér og jafnframt var hlutfall sjúklinga með enga versnun á liðskemmdum á tveggja ára tímabilinu marktækt hærra.

Niðurstöður um líkamsstarfsemi og lífsgæði

Vart varð við marktæka lækkun á fötlunarstuðli (HAQ-DI) og þreytuskori (FACIT-Fatigue) hjá sjúklingum sem fengu MabThera samanborið við sjúklinga sem fengu metótrexat eitt sér. Hlutfall sjúklinga sem fengu MabThera og sýndu lágmarksmun sem skipti klínísku máli (MCID, minimal clinically important difference) á fötlunarstuðli (skilgreint sem heildarlækkun á einstaklingsbundnum stigum >0,22) var einnig hærra en hjá sjúklingum sem fengu metótrexat eitt sér (tafla 17).

Einnig var sýnt fram á marktækar framfarir í heilsutengdum lífsgæðum og voru framfarir marktækar, bæði hvað varðar stig yfir líkamlega heilsu (PHS, physical health score) og andlega heilsu (MHS, mental health score) á SF-36. Jafnframt náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga lágmarksmun sem skipti klínísku máli miðað við þessa stigagjöf (tafla 17).

Tafla 17 Niðurstöður rannsóknar á líkamsstarfsemi og lífsgæðum við viku 24 í rannsókn 1

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

† Útkoma eftir 24 vikur

Marktækur munur miðað við lyfleysu á aðaltímapi: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$

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

Verkun hjá sjúklingum með sjálfsmótefni (RF og/eða and-CCP) í sermi

Sjúklingar með sjálfsmótefni (gigtarpátt (Rheumatoid Factor; RF) og/eða mótefni gegn hringlaga sítrúllíntengdu peptíði (anti- Cyclic Citrullinated Peptide, and-CCP)) í sermi, sem fengu MabThera ásamt metótrexati, svöruðu meðferð betur en sjúklingar sem höfðu hvoruga þessa tegund sjálfsmótefna í sermi.

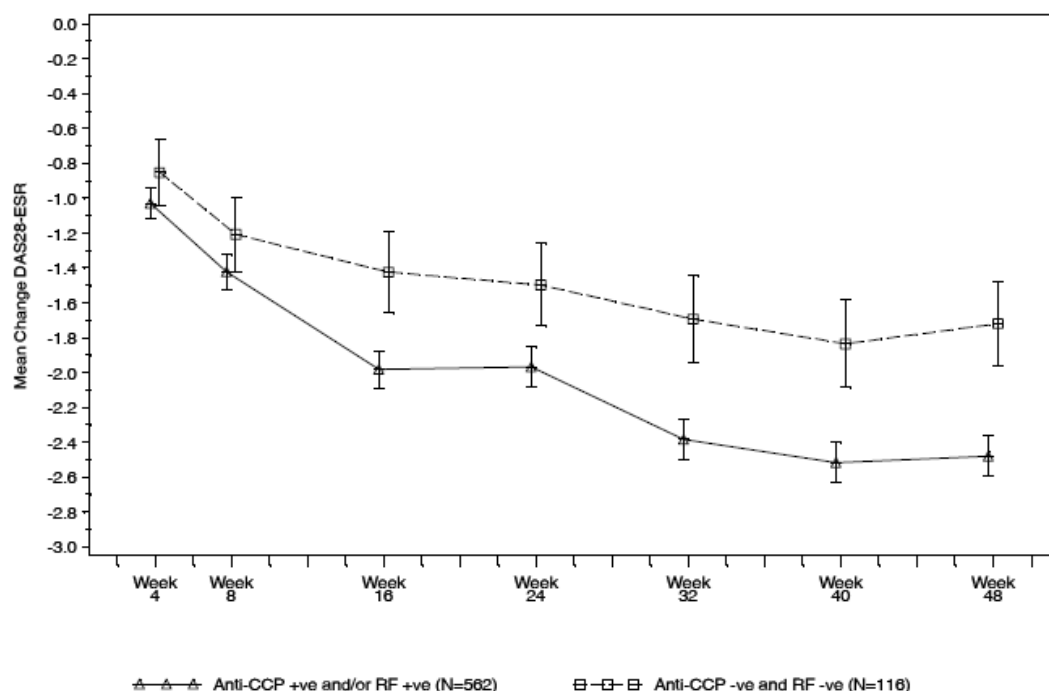
Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum sem fengu MabThera voru greindar eftir stöðu sjálfsmótefna fyrir meðferð. Í 24. viku voru marktækt meiri líkur á að sjúklingar sem höfðu RF og/eða and-CCP í sermi við upphaf meðferðar hefðu náð ACR20 eða ACR50 svörun en sjúklingar sem höfðu hvoruga þessa tegund sjálfsmótefna í sermi við upphaf meðferðar ($p=0,0312$ and $p=0,0096$) (tafla 18). Þessar niðurstöður sáust aftur í 48. viku, auk þess sem tilvist sjálfsmótefna við upphaf meðferðar jók þá einnig marktækt líkur á að ná ACR70. Í 48. viku voru sjúklingar sem höfðu sjálfsmótefni við upphaf meðferðar 2-3 sinnum líklegri til að ná hverri ACR svörun en sjúklingar sem ekki höfðu sjálfsmótefni við upphaf meðferðar. Sjúklingar sem höfðu sjálfsmótefni við upphaf meðferðar sýndu einnig marktækt meiri lækun á DAS28-ESR en sjúklingar sem ekki höfðu sjálfsmótefni við upphaf meðferðar (mynd 1).

Tafla 18 Yfirlit yfir verkun, greint eftir stöðu sjálfsmótefna fyrir meðferð

	Vika 24		Vika 48	
	Sjálfsmótefni í sermi (n=514)	Engin sjálfsmótefni í sermi (n=106)	Sjálfsmótefni í sermi (n=506)	Engin sjálfsmótefni í sermi (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 svörun (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Meðalbreyting á DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Marktækni: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

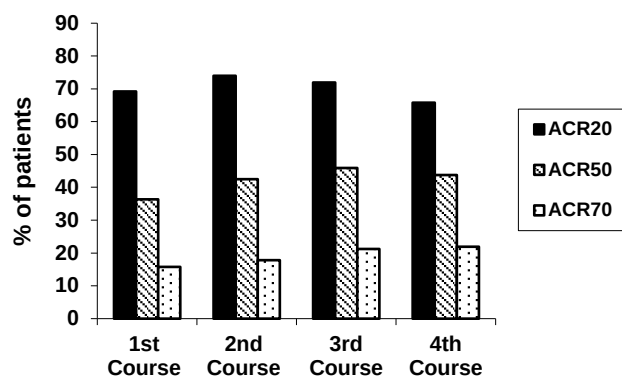
Mynd 1: DAS28-ESR breyting frá grunnlínu, greind eftir stöðu sjálfsmótefta fyrir meðferð:



Langtímaferkun við meðferð með mörgum meðferðarlotum

Meðferð með mörgum meðferðarlotum af MabThera ásamt metótrexati leiddi til viðvarandi bata klínískra einkenna íktsýki samkvæmt ACR, DAS28-ESR og EULAR svörun, sem sást hjá öllum sjúklingahópum sem voru rannsakaðir (mynd 2). Viðvarandi bati sást í líkamsstarfsemi samkvæmt HAQ-DI stigun og hlutfalli sjúklinga sem náðu MCID fyrir HAQ-DI.

Mynd 2: ACR svörun við 4 meðferðarlotur (24 vikum eftir hverja lotu (samanburður fyrir hvern sjúkling og hverja heimsókn)) hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við TNF-blokka (n=146).



Mat á klínískum rannsóknarniðurstöðum

Samtals 392/3095 (12,7%) sjúklinga með íktsýki reyndust ADA-jákvæðir (anti-drug antibody) í klínískum rannsóknum eftir meðferð með MabThera. Þótt ADA kæmi fram tengdist það ekki sjúkdómsversnun eða aukinni hættu á viðbrögðum við frekara innrennsli hjá flestum sjúklinganna. Tilvist ADA getur tengst versnun á innrennslis- eða ofnæmisviðbrögðum eftir annað innrennslid af síðari lotum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á MabThera hjá öllum undirhópum barna við iktsýki með sjálfsmótefnum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínísk verkun og öryggi við meðferð við hnúðaðabólgu og smásærrar fjölæðabólgu

Meðferð til að koma á sjúkdómshléi hjá fullorðnum

Í GPA/MPA 1 rannsókninni tóku þátt alls 197 sjúklingar, 15 ára og eldri, með alvarlega, virka hnúðaðabólgu (75%) og smásæja fjölæðabólgu (24%) og voru þeir meðhöndlaðir í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra klínískri rannsókn með samanburði við virkt lyf og lyfleysu, sem gerð var til að sýna fram á að MabThera væri ekki síðri meðferðarkostur.

Sjúklingunum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu annars vegar cyclofosfamíð til inntöku daglega (2 mg/kg/dag) í 3-6 mánuði og hins vegar MabThera (375 mg/m²) einu sinni í viku í 4 vikur. Allir sjúklingar sem fengu cyclofosfamíð fengu viðhaldsmeðferð með azathíopríni á eftirfylgnitímabilinu. Sjúklingar í báðum hópum fengu 1.000 mg af metýlprednisólóni í æð (eða jafngilda skammta af öðrum sykurstera) á dag í 1 til 3 daga og síðan prednisón til inntöku (1 mg/kg/dag, ekki meira en 80 mg/dag). Inntaka prednisóns var síðan minnkuð smám saman og henni hætt að fullu á 6 mánuðum frá upphafi rannsóknarmeðferðarinnar.

Aðalmælibreyta fyrir árangur var hvort náðst hafði að koma á algeru sjúkdómshléi eftir 6 mánuði, skilgreint sem 0 á Birmingham Vasculitis Activity Score kvarðanum fyrir hnúðaðabólgu og engin notkun sykurstera. Fyrirfram skilgreindur munur sem þurfti að vera á meðferðarhópum þannig að önnur meðferðin teldist síðri var 20%. Rannsóknin sýndi fram á að meðferð með MabThera var ekki síðri en meðferð með cyclofosfamíði til að koma á algeru sjúkdómshléi eftir 6 mánuði (tafla 19).

Meðferðin reyndist virk bæði hjá sjúklingum með nýgreindan sjúkdóm og sjúklingum með endurkominn sjúkdóm (tafla 20).

Tafla 19 Hlutfall fullorðinna sjúklinga sem náði algeru sjúkdómshléi á 6 mánuðum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (Intent-to-Treat Population*))

	MabThera (n = 99)	Cyclofosfamíð (n = 98)	Munur á meðferðum (MabThera- cyclofosfamíð)
Tíðni	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b öryggismörk (-3,2%; 24,3%) ^a
* Versta hugsanlegt gildi sett í stað gilda sem vantar (worst case imputation)			
^a Sýnt var fram á að meðferðin væri ekki síðri þar sem lægri mörk (-3,2%) voru hærri en fyrir fram skilgreindur munur sem þurfti að vera á meðferðarhópum þannig að önnur meðferðin teldist síðri (-20%).			
^b Í 95,1% öryggismörkum er gert ráð fyrir hækun alpha-gildis um 0,001 til að gera ráð fyrir áfangagreiningu á verkun.			

Tafla 20 Algert sjúkdómshlé eftir 6 mánuði, greint eftir stöðu sjúkdóms

	MabThera	Cyclofosfamíð	Munur (95% öryggismörk)
Allir sjúklingar	n=99	n=98	
Nýgreindir sjúklingar	n=48	n=48	
Sjúklingar með endurkominn sjúkdóm	n=51	n=50	
Algert sjúkdómshlé			
Allir sjúklingar	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Nýgreindir sjúklingar	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6; 15,3)
Sjúklingar með endurkominn sjúkdóm	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Ef gögn vantaði fyrir sjúklinga var versta hugsanlega gildi sett í staðinn (worst case imputation)

Algert sjúkdómshlé eftir 12 og 18 mánuði

Af sjúklingum í hópnum sem fékk MabThera náðu 48% algeru sjúkdómshléi eftir 12 mánuði og 39% eftir 18 mánuði. Af sjúklingum í hópnum sem fékk cyclofosfamíð (fylgt eftir með azathíopríni til að viðhalda algeru sjúkdómshléi) náðu 39% algeru sjúkdómshléi eftir 12 mánuði og 33% eftir 18 mánuði. Á tímabilinu frá 12. mánuði til 18. mánuðar kom sjúkdómurinn 8 sinnum aftur hjá sjúklingum í hópnum sem fékk MabThera en 4 sinnum hjá sjúklingum í hópnum sem fékk cyclofosfamíð.

Rannsóknaniðurstöður

Alls greindust mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibody, ADA) hjá 23/99 (23%) þeirra sjúklinga sem fengu MabThera í rannsókninni á meðferð til að koma á sjúkdómshléi eftir 18 mánuði. Enginn þessara 99 sjúklinga sem fengu MabThera var jákvæður fyrir ADA við inntöku í rannsóknina. Engin greinileg tilhneiging eða neikvæð áhrif voru af ADA á öryggi eða verkun í klínísku rannsókninni á meðferð til að koma á sjúkdómshléi.

Meðferð til að viðhalda sjúkdómshléi hjá fullorðnum

Alls var 117 sjúklingum (88 með hnúðaðabólgu, 24 með smásæja fjölæðabólgu og 5 með ANCA-tengda æðabólgu sem var einskorðuð við nýru (renal-limited ANCA-associated vasculitis)) í sjúkdómshléi slembiraðað til að fá azathíoprín (59 sjúklingar) eða MabThera (58 sjúklingar) í framskyggnri, fjölsetra opinni samanburðarrannsókn. Sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina voru á aldrinum 21 til 75 ára og voru með nýgreindan eða endurkominn sjúkdóm í algeru sjúkdómshléi eftir samsetta meðferð með sykursturum og cýklófosfamíði í reglulegum hrinum (pulse cyclophosphamide). Meirihluti sjúklinga var með ANCA-mótefni við greiningu sjúkdómsins eða meðan hann var virkur; var með smáæðabólgu með drepi (necrotizing small-vessel vasculitis), sem staðfest var með vefjafræðilegri greiningu og klínísku svipgerð hnúðaðabólgu eða smásærrar fjölæðabólgu eða ANCA-tengdrar æðabólgu sem var einskorðuð við nýru eða hvort tveggja.

Meðferð til að koma á sjúkdómshléi var fólgin í gjöf prednisóns í bláæð samkvæmt ákvörðun rannsakandans, en á undan henni var sumum sjúklingum gefið metýlprednisólón í hrinum (pulses), og hrinur af cýklófosfamíði þar til sjúkdómshléi var náð eftir 4 til 6 mánuði. Á þeim tíma, innan að hámarki 1 mánaðar eftir síðustu hrinu af cýklófosfamíði, var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort MabThera (tvö 500 mg innrennsli í bláæð með tveggja vikna millibili (á degi 1 og degi 15) sem fylgt var eftir með 500 mg innrennsli í bláæð á 6 mánaða fresti í 18 mánuði) eða azathíoprín (til inntöku í skömmtum sem námu 2 mg/kg/dag í 12 mánuði, síðan 1,5 mg/kg/dag í 6 mánuði og loks 1 mg/kg/dag í 4 mánuði (meðferð var hætt eftir þessa 22 mánuði)). Dregið var úr meðferð með prednisóni smám saman og henni síðan haldið áfram með litlum skömmtum (u.þ.b. 5 mg á dag) í a.m.k. 18 mánuði eftir slembiröðun. Ákvörðun um minnkun skammta af prednisóni og ákvörðun um að hætta meðferð með prednisóni eftir 18. mánuðinn voru í höndum rannsakandans.

Öllum sjúklingum var fylgt eftir þar til í mánuði 28 (10 mánuðum eftir síðasta innrennsli MabThera eða 6 mánuðum eftir síðasta skammt af azathíopríni). Nauðsynlegt var að veita fyrirbyggjandi meðferð

gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* hjá öllum sjúklingum sem voru með færri CD4+ T-eitilfrumur en 250/mm³.

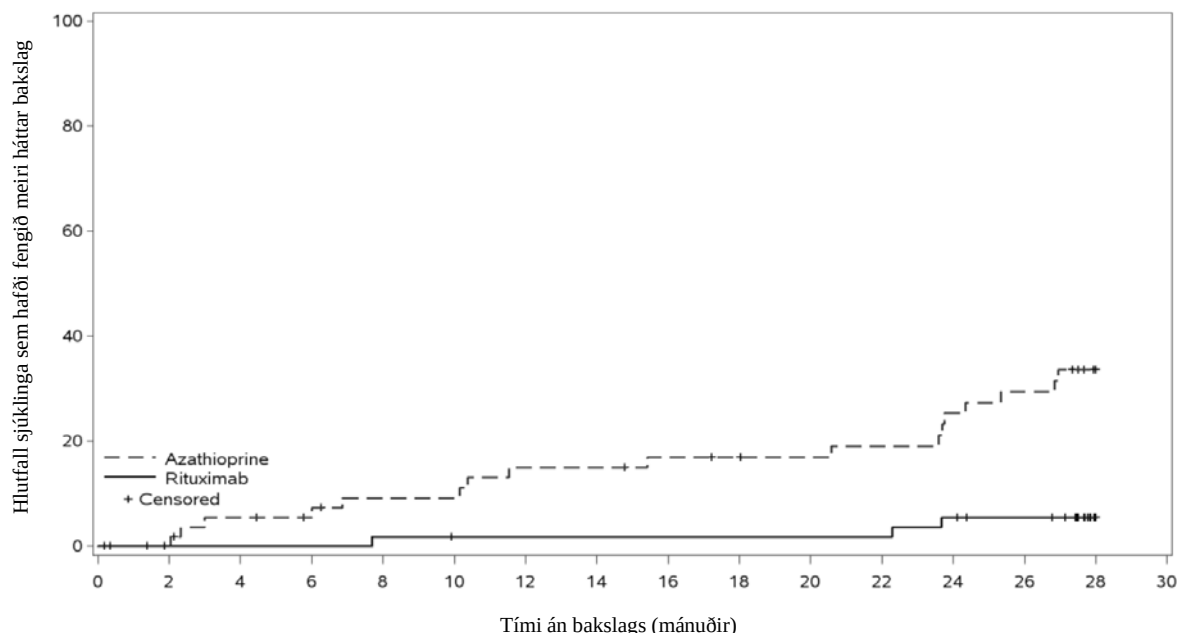
Aðalmælibreyta fyrir árangur var uppsöfnuð tíðni meiri háttar bakslaga í mánuði 28.

Niðurstöður

Í mánuði 28 hafði meiri háttar bakslag (skilgreint með endurkomu klínískra ummerkja og/eða rannsóknaniðurstaðna sem bentu til virkrar æðabólgu ([BVAS] >0) sem gat leitt til bilunar eða skemmda í líffærum eða verið lífshættuleg) komið fram hjá 3 sjúklingum (5%) í hópnum sem fékk MabThera en 17 sjúklingum (29%) í hópnum sem fékk azathióprín ($p=0,0007$). Minni háttar bakslag (ekki lífshættulegt og leiddi ekki til meiri háttar líffæriskemmda) hafði komið fram hjá sjö sjúklingum í hópnum sem fékk MabThera (12%) en átta sjúklingum í hópnum sem fékk azathióprín (14%).

Graf yfir uppsafnaða tíðni sýndi að tími fram að fyrsta meiri háttar bakslagi var lengri hjá sjúklingum sem fengu MabThera frá mánuði 2 allt fram í mánuð 28 (Mynd 3).

Mynd 3: Uppsöfnuð tíðni fyrsta meiri háttar bakslags



Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið meiri háttar bakslag															
Azathióprín	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rítúxímab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Fjöldi sjúklinga í hættu															
Azathióprín	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rítúxímab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Athugið: Sjúklingar voru metnir (censored) í mánuði 28 ef ekkert bakslag hafði komið fram.

Rannsóknaniðurstöður

Alls greindust mótefni gegn lyfinu (ADA) hjá 6/34 (18%) þeirra sjúklinga sem fengu MabThera í klínísku rannsókninni á viðhaldsmeðferð. Engin greinileg tilhneiging eða neikvæð áhrif voru af ADA á öryggi eða verkun í klínísku rannsókninni á viðhaldsmeðferð

Börn

WA25615-rannsóknin (PePRS) var fjölsetra, opin rannsókn án samanburðar, þar sem allir fengu sömu meðferð, sem gerð var hjá 25 börnum (≥ 2 til < 18 ára) með alvarlega, virka hnúðaæðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu. Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni var 14 ár (á bilinu 6-17 ára) og meirihluti þeirra (20/25 [80%]) var kvenkyns. Alls voru 19 sjúklingar (76%) með hnúðaæðabólgu og 6 sjúklingar (24%) með smásæja fjölæðabólgu við upphaf rannsóknarinnar. Áttán sjúklingar (72%)

voru nýgreindir með sjúkdóminn þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni (13 sjúklingar með hnúðaðabólgu og 5 sjúklingar með smásæja fjölæðabólgu) og 7 sjúklingar voru með sjúkdóm með köstum (relapsing disease) (6 sjúklingar með hnúðaðabólgu og 1 sjúklingur með smásæja fjölæðabólgu).

Rannsóknin samanstóð af upphaflegu 6 mánaða tímabili til að koma á sjúkdómshléi, með eftirfylgni í að lágmarki 18 mánuði, að hámarki allt að 54 mánuðum (4,5 ár) í heild. Sjúklingar áttu að fá að lágmarki 3 skammta af metýlprednisólóni í bláæð (30 mg/kg/dag, að hámarki 1 g/dag) fyrir fyrsta innrennsli MabThera í bláæð. Ef klínískt tilefni var til mátti gefa viðbótar dagskammta af metýlprednisólóni í bláæð (allt að þremur). Meðferð til að koma á sjúkdómshléi fólst í fjórum vikulegum innrennslum MabThera í bláæð, í skömmtum sem námu 375 mg/m² líkamsyfirborðs, á rannsóknardögum 1, 8, 15 og 22, ásamt prednisólóni til inntöku eða prednisóni í skömmtum sem námu 1 mg/kg/dag (að hámarki 60 mg/dag) og voru minnkaðir smám saman í 0,2 mg/kg/dag að lágmarki (að hámarki 10 mg/dag) fram að mánuði 6. Eftir tímabilið til að koma á sjúkdómshléi gátu sjúklingar, samkvæmt ákvörðun rannsakandans, fengið frekari innrennsli MabThera í mánuði 6 eða síðar til að viðhalda sjúkdómshléi samkvæmt PVAS og hafa stjórn á virkni sjúkdómsins (þ.m.t. versnandi sjúkdómi og köstum) eða ná fyrsta sjúkdómshléi.

Allir 25 sjúklingarnir luku öllum fjórum vikulegum innrennslum á 6 mánaða tímabilinu til að koma á sjúkdómshléi. Alls luku 24 af 25 sjúklingum a.m.k. 18 mánuðum af eftirfylgni.

Markmið rannsóknarinnar var að leggja mat á öryggi, lyfjahvarfabreytur og verkun MabThera hjá börnum með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu (≥ 2 til < 18 ára). Markmið varðandi verkun voru metin með PVAS-kvarðanum (Pediatric Vasculitis Activity Score) (tafla 21).

Uppsafnaðir skammtar af sykursturum (í æð og til inntöku) í mánuði 6:

Hjá 24 af 25 sjúklingum (96%) í WA25615-rannsókninni náðist að minnka skammta af sykursturum til inntöku í 0,2 mg/kg/dag (eða jafngildi 10 mg/dag eða minna, hvort sem var lægra) í mánuði 6 meðan á minkun steraskammta samkvæmt rannsóknaráætlun stóð.

Minnkun sást á miðgildi heildarskammts af sykursturum til inntöku frá viku 1 (miðgildi = skammtur sem jafngildi 45 mg af prednisóni [fjórðungabil (interquartile range): 35 – 60]) fram í mánuð 6 (miðgildi = skammtur sem jafngildi 7,5 mg af prednisóni [fjórðungabil: 4-10]) og héldust þessi áhrif fram í mánuð 12 (miðgildi = skammtur sem jafngildi 5 mg af prednisóni [fjórðungabil: 2-10]) og mánuð 18 (miðgildi = skammtur sem jafngildi 5 mg af prednisóni [fjórðungabil: 1-5]).

Eftirfylgnimeðferð

Á heildarrannsóknartímabilinu fengu sjúklingar á bilinu 4 til 28 innrennsli MabThera (í allt að 4,5 ár [53,8 mánuði]). Sjúklingar fengu allt að 375 mg/m² x 4 af MabThera, á u.þ.b. 6 mánaða fresti, samkvæmt ákvörðun rannsakandans. Alls fengu 17 af 25 sjúklingum (68%) viðbótarmedferð með rítúxímabi í mánuði 6 eða síðar, fram að lokum rannsóknarinnar, 14 af þessum 17 sjúklingum fengu viðbótarmedferð með rítúxímabi frá mánuði 6 fram í mánuð 18.

Tafla 21: WA25615-rannsóknin (PePRS)– sjúkdómshlé samkvæmt PVAS í mánuðum 1, 2, 4, 6, 12 og 18

Koma til læknis vegna rannsóknarinnar	Fjöldi sem svaraði og var í sjúkdómshléi skv. PVAS* (svörunartíðni [%]) n=25	95% öryggismörk ^a
Mánuður 1	0	0,0%; 13,7%
Mánuður 2	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
Mánuður 4	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
Mánuður 6	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
Mánuður 12	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
Mánuður 18	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

* 0 á PVAS-kvarðanum og skammtar af sykursturum minnkaðir í 0,2 mg/kg/dag (eða 10 mg/dag, hvort sem er lægra) á þeim tíma sem matið var framkvæmt
^a niðurstöður varðandi verkun eru úr könnunargreiningu og engin formleg tölfræðipróf voru gerð varðandi þessar breytur
Meðferð með MabThera var eins fyrir alla sjúklinga fram í mánuð 6 (375 mg/m² x 4 innrennsli). Eftirfylgnimeðferð eftir mánuð 6 var samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Rannsóknaniðurstöður

Alls greindust mótefni gegn lyfinu (ADA) hjá 4/25 sjúklingum (16%) á heildarrannsóknartímanum. Takmörkuð gögn sýna að engar tilhneigingar sáust í tilkynntum aukaverkunum hjá sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu.

Engin greinileg tilhneiging eða neikvæð áhrif voru af ADA á öryggi eða verkun í klínískum rannsóknum á hnúðaðabólgu eða smásærri fjölæðabólgu hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á MabThera hjá börnum < 2 ára við alvarlegri, virkri hnúðaðabólgu eða smásærri fjölæðabólgu. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Klínísk verkun og öryggi við meðferð við langvinnri blöðrusótt

PV 1 rannsóknin (rannsókn ML22196)

Lagt var mat á verkun og öryggi meðferðar með MabThera ásamt litlum skömmtum af sykurstera (prednisóni) í stuttan tíma í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra samanburðarrannsókn hjá nýgreindum sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega blöðrusótt (74 sjúklingar með langvinna blöðrusótt (pemphigus vulgaris) og 16 sjúklingar með flysjunarböðrusótt (pemphigus foliaceus)). Sjúklingarnir voru á aldrinum 19 til 79 ára og höfðu ekki áður fengið meðferð við blöðrusótt. Af sjúklingum með langvinna blöðrusótt voru 5 sjúklingar (13%) í hópnum sem fékk MabThera og 3 sjúklingar (8%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með prednisóni með miðlungi alvarlegan sjúkdóm, en 33 sjúklingar (87%) í hópnum sem fékk MabThera og 33 sjúklingar (92%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð með prednisóni voru með alvarlegan sjúkdóm samkvæmt skilgreiningu alvarleika út frá viðmiðum Harmans.

Sjúklingum var lagskipt eftir alvarleika sjúkdóms við upphaf rannsóknar (miðlungi alvarlegur eða alvarlegur) og slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort MabThera ásamt litlum skömmtum af prednisóni eða hefðbundna skammta af prednisóni. Sjúklingar sem slembiraðað var til að fá MabThera fengu upphafsinnrennsli með 1000 mg af MabThera í bláæð á degi 1, ásamt 0,5 mg/kg/dag af prednisóni til inntöku, sem dregið var smám saman úr á 3 mánuðum hjá sjúklingum með miðlungi alvarlegan sjúkdóm, eða 1 mg/kg/dag af prednisóni til inntöku, sem dregið var smám saman úr á 6 mánuðum hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm, og síðan annað innrennsli með 1000 mg af MabThera í bláæð á degi 15. Viðhaldsskammtar sem námu 500 mg af MabThera voru gefnir með innrennsli í bláæð í mánuðum 12 og 18. Sjúklingar sem slembiraðað var til að fá hefðbundna skammta af prednisóni fengu upphaflega 1 mg/kg/dag af prednisóni til inntöku, sem dregið var smám saman úr á 12 mánuðum hjá sjúklingum með miðlungi alvarlegan sjúkdóm, eða 1,5 mg/kg/dag af prednisóni til inntöku, sem dregið var smám saman úr á 18 mánuðum hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm. Sjúklingar í hópnum sem fékk MabThera sem fengu bakslag gátu fengið viðbótarinnrennsli með 1000 mg af MabThera í bláæð ásamt því að hefja aftur notkun prednisóns eða auka skammta af því.

Innrennsli til viðhaldsmeðferðar eða við bakslögum voru ekki gefin fyrr en 16 vikur voru liðnar frá fyrra innrennsli.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að ná algeru sjúkdómshléi (alger myndun húðþekju og engar nýjar eða viðvarandi skemmdir) í mánuði 24 án þess að hafa notað prednisón í tvo mánuði eða lengur (CRoff í ≥ 2 mánuði).

Niðurstöður úr PV 1 rannsókninni

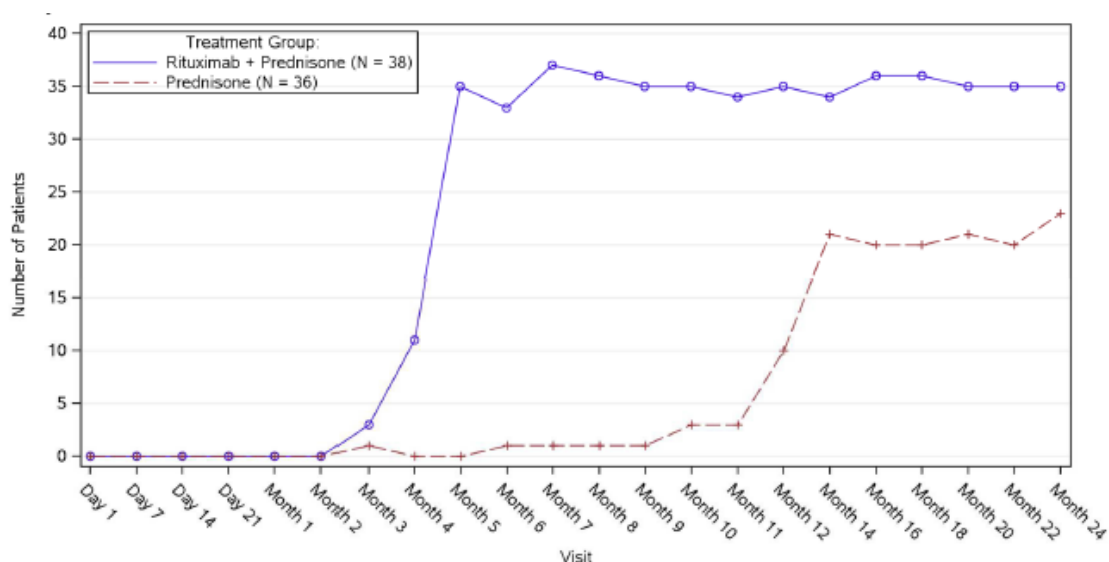
Rannsóknin sýndi tölfraðilega marktækt betri árangur af MabThera og litlum skömmtum af prednisóni en af hefðbundnum skömmtum af prednisóni við að ná CRoff í ≥ 2 mánuði fyrir mánuð 24 hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt (sjá töflu 22).

Tafla 22 Hlutfall sjúklinga með langvinna blöðrusótt sem hafði náð algeru sjúkdómshléi án meðferðar með barksterum í tvo mánuði eða lengur eftir 24 mánuði (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (Intent-to-Treat Population – langvinn blöðrusótt))

	Rítúxímab + Prednisón N=38	Prednisón N=36	p-gildi ^a	95% öryggismörk ^b
Fjöldi sem svaraði meðferð (svörunartíðni [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a p-gildi er fengið með Fishers exact prófi og mid-p leiðréttingu				
^b 95% öryggismörk eru leiðrétt Newcombe bil				

Fjöldi sjúklinga í hópnum sem fékk rítúxímab ásamt prednisóni í litlum skömmtum sem voru án meðferðar með prednisóni eða fengu lágmarksmeðferð (daglegur prednisónskammtur 10 mg eða minni), borið saman við hópinn sem fékk prednisón í venjulegum skömmtum á 24 mánaða meðferðartímabilinu sýnir að MabThera dregur úr notkun stera (mynd 4).

Mynd 4: Fjöldi sjúklinga sem fengu enga meðferð eða lágmarksmeðferð (≤ 10 mg/dag) með barksterum eftir tíma



Afturskyggn post-hoc greining á rannsóknaniðurstöðum

Alls greindust 19/34 (56%) þeirra sjúklinga með langvinna blöðrusótt sem fengu MabThera jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu (ADA, anti-drug-antibody) eftir 18 mánuði. Klínísk þýðing ADA-myndunar hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt sem fengu MabThera er ekki þekkt.

PV 2 rannsóknin (rannsókn WA29330)

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við virkt efni og tvöfaldri gervimeðferð (double-dummy) var lagt mat á öryggi og verkun MabThera í samanburði við mýcófénólat mofetíl (MMF) hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega langvinna blöðrusótt sem fengu 60-120 mg/dag af prednisóni til inntöku eða jafngildi þess (1,0-1,5 mg/kg/dag) við upphaf þátttöku í rannsókninni, sem var síðan minnkað smám saman í skammta sem námu 60 eða 80 mg/dag á degi 1. Sjúklingarnir voru með staðfesta greiningu á langvinnri blöðrusótt á undanförunum 24 mánuðum og sýndu merki um miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sjúkdóm (skilgreint sem ≥ 15 stig á PDAI-virknivirðanum (Pemphigus Disease Area Index)).

Eitt hundrað þrjátíu og fimm sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með 1.000 mg af MabThera á degi 1, degi 15, viku 24 og viku 26 eða 2 g/dag af MMF til inntöku í 52 vikur, ásamt 60 eða 80 mg af prednisóni til inntöku, með það að markmiði að minnka skammta af prednisóni smám saman þannig að þeir næðu 0 mg/dag í viku 24.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun var að meta í viku 52 verkun MabThera borið saman við MMF við að ná viðvarandi algeru sjúkdómshléi, sem skilgreint var sem að allar skemmdir væru grónar og engar nýjar skemmdir hefðu komið fram (þ.e. 0 stig á PDAI-virknivirðanum) meðan sjúklingurinn fékk 0 mg/dag af prednisóni eða jafngildi þess og að þessi svörun héldist í a.m.k. 16 samhangandi vikur á 52 vikna meðferðartímabilinu.

Niðurstöður úr PV 2 rannsókninni

Rannsóknin sýndi fram á yfirburði MabThera yfir MMF ásamt síminnkandi skömmtum af barksterum til inntöku til að ná CROff, þ.e. algeru sjúkdómshléi án notkunar barkstera í ≥ 16 vikur, í viku 52 hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt (tafla 23). Meirihluti sjúklinga í aðlöguðu meðferðarþýði (74%) var nýgreindur, en 26% sjúklinga voru með áður staðfestan sjúkdóm (sjúkdómslengd ≥ 6 mánuðir og höfðu áður fengið meðferð við langvinnri blöðrusótt).

Tafla 23 Hlutfall sjúklinga með langvinna blöðrusótt sem náði viðvarandi algeru sjúkdómshléi án notkunar barkstera í 16 vikur eða lengur, í viku 52 (aðlagð þýði sem ætlunin var að meðhöndla)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Munur (95% öryggismörk)	p-gildi
Fjöldi sem svaraði (svörunartíðni [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	<0,0001
Nýgreindir sjúklingar	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Sjúklingar með staðfestan sjúkdóm	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = Mýcófénólat mofetíl Nýgreindir sjúklingar = sjúkdómslengd < 6 mánuðir eða engin fyrri meðferð við langvinnri blöðrusótt. Sjúklingar með staðfestan sjúkdóm = sjúkdómslengd ≥ 6 mánuðir og fyrri meðferð við langvinnri blöðrusótt. p-gildi var reiknað með Cochran-Mantel-Haenszel prófi				

Greining á öllum viðbótarbreytum (þ.m.t uppsöfnuðum skammti af barksterum til inntöku, heildarfjöldi sjúkdómskasta og breytingum á heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt Dermatology Life Quality Index spurningalistanum) staðfesti tölfraðilega marktækar niðurstöður fyrir MabThera í samanburði við MMF. Prófun á viðbótarmælibreytum var aðlöguð með tilliti til margfeldni (controlled for multiplicity).

Útsetning fyrir sykursterum

Uppsafnaður skammtur af barksterum til inntöku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með MabThera. Miðgildi (lágildi, hágildi) uppsafnaðra skammta af prednisóni í viku 52 var 2.775 mg (450, 22.180) hjá hópnum sem fékk MabThera en 4.005 mg (900, 19.920) hjá hópnum sem fékk MMF ($p=0,0005$).

Sjúkdómsköst

Heildarfjöldi sjúkdómskasta var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu MabThera en sjúklingum sem fengu MMF (6 borið saman við 44, $p<0,0001$, og færri sjúklingar fengu a.m.k. eitt sjúkdómskast (8,1% borið saman við 41,3%).

Rannsóknastofuniðurstöður

Í viku 52 mældust mótefni gegn lyfinu hjá alls 20/63 (31,7%) sjúklinga með langvinna blöðrusótt sem fengu MabThera (hjá 19 þeirra komu mótefnin fram við meðferðina en hjá einum jukust þau við meðferðina). Mótefni gegn lyfinu höfðu engin greinileg neikvæð áhrif á öryggi eða verkun í PV 2 rannsókninni.

5.2 Lyfjahvörf

Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð, hjá fullorðnum sjúklingum

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á þýði 298 sjúklinga með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð sem fengu eitt eða fleiri innrennsli með MabThera sem einlyfjameðferð eða ásamt CHOP meðferð (MabThera skammtar voru á bilinu 100 til 500 mg/m²) var dæmigerð áætlun fyrir þýðið varðandi ósérhæfða úthreinsun (CL₁) 0,14 l/dag, sérhæfða úthreinsun (CL₂) sem líklega var fyrir tilstilli B-frumna eða æxlisálags 0,59 l/dag og dreifingarrúmmál úr miðhólfi (V₁) 2,7 l. Áætlaður miðgildis lokahelmingunartími brotthvarfs fyrir MabThera var 22 dagar (á bilinu 6,1 til 52 dagar). Fjöldi CD19-jákvæðra frumna við grunnlínu og stærð mælanlegra æxlisskemmda hafði sitt að segja um CL₂ breytileika MabThera í upplýsingum um 161 sjúkling sem fékk 375 mg/m² sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í 4 vikur. Sjúklingar með meiri fjölda CD19-jákvæðra frumna eða stærri æxlisskemmdir voru með hærri CL₂. Samt sem áður var þáttur breytileika milli einstaklinga hvað varðar CL₂ stór að teknu tilliti til fjölda CD19-jákvæðra frumna og stærðar æxlisskemmdar. V₁ var breytilegt eftir líkamsyfirborði (BSA) og CHOP meðferð. Þessi V₁ breytileiki (27,1% og 19,0%), sem stafaði bæði af mismiklu líkamsyfirborði (1,53 til 2,32 m²) og samhliða CHOP meðferð, var tiltölulega lítill. Aldur, kyn og frammistaða að mati Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) höfðu engin áhrif á lyfjahvörf MabThera. Þessi greining gefur til kynna að aðlögun MabThera skammta að einhverri þeirra skýribreyta (covariates) sem prófaðar voru sé ekki talin draga úr breytileika lyfjahvarfa svo nokkru nemi.

MabThera innrennsli í bláæð í 375 mg/m² skammti einu sinni í viku í 4 vikur sem var gefið 203 sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð og sem höfðu ekki fengið MabThera áður, gaf meðal C_{max} eftir fjórða innrennslið 486 míkrog/ml (á bilinu 77,5 til 996,6 míkrog/ml). Rítúxímab fannst í sermi sjúklinga 3-6 mánuðum eftir að síðustu meðferð lauk.

Við gjöf MabThera í 375 mg/m² skammti sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku í 8 vikur til 37 sjúklinga með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins, jókst meðal C_{max} með hverju innrennsli og spannaði frá að meðaltali 243 míkrog/ml (á bilinu 16 – 582 míkrog/ml) eftir fyrsta innrennsli til 550 míkrog/ml (á bilinu 171 – 1177 míkrog/ml) eftir áttunda innrennslið.

Þegar MabThera var gefið sem 375 mg/m² innrennsli 6 sinnum ásamt 6 lotum af CHOP krabbameinslyfjameðferð, voru lyfjahvörfin svipuð því sem sást þegar MabThera var gefið eitt sér.

DLBCL/BL/BAL/BLL hjá börnum

Í klínísku rannsókninni á notkun við DLBCL/BL/BAL/BLL hjá börnum voru lyfjahvörf rannsökuð hjá undirhóp 35 sjúklinga 3 ára og eldri. Lyfjahvörf voru sambærileg í báðum aldurshópnum sem rannsakaðir voru (≥ 3 til < 12 ára og ≥ 12 til < 18 ára). Eftir tvö innrennsli MabThera í bláæð í

skömmtum sem námu 375 mg/m² í hvorri tveggja innleiðslulotna (meðferðarlotum 1 og 2), sem fylgt var eftir með einu innrennsli MabThera í bláæð í skömmtum sem námu 375 mg/m² í hvorri tveggja styrkingarlotna (meðferðarlotum 3 og 4), var hámarksþéttni mest eftir fjórða innrennsli (meðferðarlotu 2), margfeldismeðaltal 347 µg/ml, en eftir það var margfeldismeðaltal hámarksþéttni lægra (meðferðarlota 4: 247 µg/ml). Með þessari skömmtunaráætlun hélst lágmarksþéttni stöðug (margfeldismeðaltöl: 41,8 µg/ml (fyrir skammt í meðferðarlotu 2; eftir 1 meðferðarlotu), 67,7 µg/ml (fyrir skammt í meðferðarlotu 3, eftir 2 meðferðarlotur) og 58,5 µg/ml (fyrir skammt í meðferðarlotu 4, eftir 3 meðferðarlotur)). Miðgildi helmingunartíma brotthvarfs hjá börnum 3 ára og eldri var 26 dagar.

Lyfjahlvörf MabThera hjá börnum með DLBCL/BL/BAL/BLL voru svipuð því sem sést hefur hjá fullorðnum sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem ekki var af Hodgkins gerð.

Engin gögn liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá aldurshópnum ≥ 6 mánaða til < 3 ára, en spáð lyfjahlvörf fyrir þýðið styðja að altæk útsetning (AUC, C_{trough}) sé svipuð hjá þessum aldurshóp og hjá börnum ≥ 3 ára (tafla 24). Minni æxlisstærð í upphafi tengist meiri útsetningu vegna minni tímaháðrar úthreinsunar, en altæk útsetning sem verður fyrir áhrifum af mismunandi æxlisstærð helst á því bili útsetningar sem hafði verkun og ásætlanlegt öryggisnið.

Tafla 24: Spágildi fyrir lyfjahvarfabreytur eftir skömmtun rítúxímabs hjá börnum með DLBCL/BL/BAL/BLL

Aldurshópur	≥ 6 mánaða til < 3 ára	≥ 3 til < 12 ára	≥ 12 til < 18 ára
C _{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 lotur} (µg*dag/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Niðurstöður eru sýndar sem miðgildi (lágildi – hágildi); C_{trough} er gildi fyrir skammt í lotu 4.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

MabThera var gefið sem innrennsli í bláæð og var skammturinn í fyrstu lotu 375 mg/m², en aukinn í 500 mg/m² hver skammtur í 5 lotur ásamt flúdarabíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Meðal C_{max} (N=15) var 408 mÍkróg/ml (á bilinu 97-764 mÍkróg/ml) eftir fimmta 500 mg/m² innrennslið og meðal lokahelmingunartíminn var 32 dagar (á bilinu 14-62 dagar).

Iktsýki

Eftir innrennsli 1000 mg skammts af MabThera í bláæð tvisvar sinnum með tveggja vikna millibili var meðal lokahelmingunartími 20,8 dagar (á bilinu 8,58 til 35,9 dagar), meðal úthreinsun úr líkamanum var 0,23 l/dag (á bilinu 0,091 til 0,67 l/dag) og meðal dreifingarrúmmál í jafnvægi var 4,6 l (á bilinu 1,7 til 7,51 l). Lyfjahvarfagreining á sömu upplýsingum hjá hópnum leiddi í ljós svipuð meðalgildi varðandi úthreinsun úr líkamanum og helmingunartíma, 0,26 l/dag og 20,4 daga, hvort um sig. Lyfjahvarfagreining á hópnum leiddi í ljós að líkamsyfirborð og kyn voru marktækustu óháðu breytur til að skýra breytileika milli einstaklinga hvað varðar lyfjahvarfagildi. Að teknu tilliti til líkamsyfirborðs voru karlar með meira dreifingarrúmmál og hraðari úthreinsun en konur. Mismunur á lyfjahlvörfum eftir kyni er ekki talinn skipta klínísku máli og skammtaæðlögun er ekki nauðsynleg. Engar lyfjahvarfaupplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf rítúxímabs voru metin eftir tvo 500 mg eða 1000 mg skammta í bláæð á degi 1 og degi 15 í fjórum rannsóknum. Í öllum rannsóknunum reyndust lyfjahlvörf rítúxímabs vera skammtaháð á því takmarkaða skammtabili sem rannsakað var. Meðalgildi C_{max} fyrir rítúxímab í sermi eftir fyrsta innrennsli var á bilinu 157 til 171 µg/ml fyrir 2 x 500 mg skammtinn og á bilinu 298 til 341 µg/ml fyrir 2 x 1000 mg skammtinn. Eftir seinna innrennslið var meðalgildi C_{max} á bilinu 183 til 198 µg/ml fyrir 2 x 500 mg skammtinn og á bilinu 355 til 404 µg/ml fyrir 2 x 1000 mg skammtinn. Meðal

hellingunartími endanlegs brotthvarfs var á bilinu 15 til 16 dagar fyrir 2 x 500 mg skammtinn og á bilinu 17 til 21 dagur fyrir 2 x 1000 mg skammtinn. Meðalgildi C_{max} var 16 til 19% herra eftir seinna innrennslið en eftir fyrri innrennslið fyrir báðar skammtastærðir.

Lyfjahlvörf rítúxímabs voru metin eftir tvo 500 mg eða 1000 mg skammta í bláæð í annarri meðferðarlotu endurtekinnar meðferðar. Meðalgildi C_{max} fyrir rítúxímab í sermi eftir fyrsta innrennsli var á bilinu 170 til 175 µg/ml fyrir 2 x 500 mg skammtinn og á bilinu 317 til 370 µg/ml fyrir 2 x 1000 mg skammtinn. Eftir seinna innrennslið var C_{max} á bilinu 207 µg/ml fyrir 2 x 500 mg skammtinn og á bilinu 377 til 386 µg/ml fyrir 2 x 1000 mg skammtinn. Meðal hellingunartími endanlegs brotthvarfs eftir seinna innrennsli annarrar meðferðarlotu var 19 dagar fyrir 2 x 500 mg skammtinn og á bilinu 21 til 22 dagar fyrir 2 x 1000 mg skammtinn. Lyfjahlvarfa kennistærðir rítúxímabs voru sambærilegar fyrir báðar meðferðarloturnar.

Lyfjahlvarfa kennistærðir hjá hópnum sem svaraði ekki nægilega meðferð með TNF blokkum eftir sömu skammtaáætlun (2 x 1000 mg í bláæð með 2 vikna millibili) voru svipaðar og var hámarks sermiþéttni að meðaltali 369 míkrog/ml og meðal lokahellingunartími 19,2 dagar.

Hnúðaðabólga og smásæ fjölæðabólga

Fullorðnir

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum 97 sjúklinga með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu sem fengu 375 mg/m² af MabThera einu sinni í viku í fjögur skipti, var miðgildi endanlegs hellingunartíma metið 23 dagar (bil: 9 til 49 dagar). Meðalgildi úthreinsunar rítúxímabs var 0,313 l/dag (bil: 0,116 til 0,726 l/dag) og meðaldreifingarrúmmál var 4,50 l (bil: 2,25 til 7,39 l). Hámarksþéttni (C_{max}) fyrstu 180 dagana (miðgildi [bil]) var 372,6 (252,3-533,5) µg/ml, lágmarksþéttni á degi 180 (C_{180}) var 2,1 (0-29,3) µg/ml og uppsafnað flatarmál undir ferlinum á 180 dögum (AUC_{180}) var 10.302 (3.653-21.874) µg/ml*dagar. Lyfjahlvarfabreytur rítúxímabs hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu virðast svipaðar og sést hefur hjá sjúklingum með iktsýki.

Börn

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá 25 börnum (6-17 ára) með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu sem fengu 375 mg/m² af MabThera einu sinni í viku í fjögur skipti, var miðgildi endanlegs hellingunartíma metið 22 dagar (bil: 11 til 42 dagar). Meðalúthreinsun rítúxímabs var 0,221 l/dag (bil: 0,0996 til 0,381 l/dag) og meðaldreifingarrúmmál var 2,27 l (bil: 1,43 til 3,17 l). Hámarksþéttni (C_{max}) fyrstu 180 dagana (miðgildi [bil]) var 382,8 (270,6-513,6) µg/ml, lágmarksþéttni á degi 180 (C_{180}) var 0,9 (0-17,7) µg/ml og uppsafnað flatarmál undir ferlinum á 180 dögum (AUC_{180}) var 9.787 (4.838-20.446) µg/ml*dagar. Lyfjahlvarfabreytur rítúxímabs hjá börnum með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu voru svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaðabólgu og smásæja fjölæðabólgu, að teknu tilliti til áhrifa líkamsyfirborðs á úthreinsun og dreifingarrúmmál.

Langvinn blöðrusótt

Lyfjahlvarfabreytur fyrir fullorðna sjúklinga með langvinna blöðrusótt sem fengu 1.000 mg af MabThera á dögum 1, 15, 168 og 182 eru teknar saman í töflu 25.

Tafla 25 Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna blöðrusótt í PV 2 rannsókninni

Breyta	Innrennislislota	
	Fyrsta 1.000 mg lota Dagur 1 og dagur 15 N=67	Önnur 1.000 mg lota Dagur 168 og dagur 182 N=67
Endanlegur helmingunartími (dagar) Miðgildi (Bil)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Úthreinsun (l/dag) Meðaltal (Bil)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Miðlægt dreifingarrúmmál (l) Meðaltal (Bil)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Eftir fyrstu tvö skiptin sem rítúxímab var gefið (á dögum 1 og 15, miðað við lotu 1) voru lyfjahvarfabreyttur rítúxímabs hjá sjúklingum með langvinna blöðrusótt svipaðar og hjá sjúklingum með hnúðaaðabólgu/smásæja fjölæðabólgu og sjúklingum með iktsýki. Eftir síðustu tvö skiptin sem lyfið var gefið (á dögum 168 og 182, miðað við lotu 2) minnkaði úthreinsun rítúxímabs, en miðlægt dreifingarrúmmál hélst óbreytt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á að rítúxímab er mjög sértækt fyrir CD20 mótefnavakann á B frumum. Í rannsóknum á eituráhrifum hjá cynomolgusöpum hefur ekki verið sýnt fram á önnur áhrif en þá lyfjafræðilegu fækkun á B frumum í blóði og eitilvef sem búast mátti við.

Rannsóknir á eituráhrifum á þroska voru gerðar á cynomolgusöpum við skammta sem námu allt að 100 mg/kg (meðferð á 20.-50. degi meðgöngu) og komu ekki fram neinar vísbendingar um skaðleg áhrif á fóstur vegna rítúxímabs. Þó varð vart við skammtaháða, lyfjafræðilega fækkun á B frumum í eitlum fóstranna. Hún var viðvarandi eftir burð og fylgdi henni lækkun á IgG gildum í nýbornum dýrum sem höfðu orðið fyrir áhrifum. Fjöldi B frumna varð aftur eðlilegur í þessum dýrum innan 6 mánaða frá burði og skertu ekki ónæmingarviðbrögð.

Hefðbundin próf til að rannsaka stökkbreytandi áhrif hafa ekki verið gerð þar sem slík próf eiga ekki við fyrir þessa sameind. Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á dýrum til að ganga úr skugga um krabbameinsvaldandi möguleika rítúxímabs.

Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir til að ákvarða áhrif rítúxímabs á frjósemi. Í rannsóknum á almennum eituráhrifum hjá cynomolgus öpum komu ekki í ljós nein skaðleg áhrif á æxlunarfæri hjá karl- eða kvendýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum cítrat (E331)
Pólýsorbit 80 (E433)
Natríum klóríð
Natríum hýdroxíð (til að stilla pH) (E524)
Saltsýra (til að stilla pH) (E507)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli MabThera og poka eða innrennslisbúnaðar úr pólývínýl klóríði eða pólýetýleni.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár

Þynnt lyf

- Eftir þynningu í natríumklóríðlausn að viðhafðri smitgát
Blönduð MabThera innrennslislausn í 0,9% natríumklóríðlausn er eðlisfræði- og efnafræðilega stöðug í 30 daga við 2°C – 8°C og síðan í 24 klukkustundir til viðbótar við ≤ 30 °C.
- Eftir þynningu í D-glúkósalausn að viðhafðri smitgát
Blönduð MabThera innrennslislausn í 5% D-glúkósalausn er eðlisfræði- og efnafræðilega stöðug í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 12 klukkustundir til viðbótar við stofuhita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennslislausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutímar og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

MabThera 100 mg innrennslisþykknir, lausn

Gegnsæ hettuglös úr gleri af tegund I með bútýl gúmmítappa sem innihalda 100 mg af rítúxímabi í 10 ml. Pakkning með 2 hettuglösum.

MabThera 500 mg innrennslisþykknir, lausn

Gegnsæ hettuglös úr gleri af tegund I með bútýl gúmmítappa sem innihalda 500 mg af rítúxímabi í 50 ml. Pakkning með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

MabThera kemur í sæfðum, einnota hettuglösum án rotvarnarefna og pýrógena.

Nota á sæfða sprautunál og sprautu til að útbúa MabThera. Draga skal upp tilskilið magn af MabThera að viðhafðri smitgát og þynna það að útreiknuðum styrkleika upp á 1 til 4 mg/ml af rítúxímabi í innrennslispoka með sæfðu, pýrógenlausu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða 5% D-Glúkósa í vatni. Til þess að lausnin blandist á að hvolfa pokaðum varlega svo ekki freyði. Þess verður að gæta að blandaðar lausnir séu örugglega sæfðar. Þar sem lyfið inniheldur ekkert rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni, verður að viðhafa smitgát. Lyf í æð á að skoða með berum augum til útiloka agnir og aflitun áður en þau eru gefin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MabThera 100 mg innrennslisþykkni, lausn
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg innrennslisþykkni, lausn
EU/1/98/067/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júní 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/en>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

MabThera 1400 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 120 mg af rítúxímab.

Hvert hettuglas inniheldur 1400 mg/11,7 ml af rítúxímab.

Rítúxímab er einstofna músa/manna mótefni, framleitt með erfðatækni úr vefjum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna (chimeric), þ.e. glýkósýlerað immúnóglóbúlín samsett úr manna IgG1 óbreytilegu svæði og breytilegu svæði með röðum af músa léttum-keðjum og þungum-keðjum. Mótefnið er framleitt í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) og hreinsað með sækiskiljun (affinity chromatography) og jónaskiptum, þar á meðal með sértæku veirudrápi og brotnámi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða ópallitaður, litlaus eða gulleitur vökvi með pH 5,2 – 5,8 og osmólstyrk 300 – 400 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MabThera er ætlað til meðferðar fullorðinna við eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð:

MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein á III.-IV. stigi sem hafa ekki fengið meðferð áður.

MabThera er ætlað til viðhaldsmeðferðar hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein sem svarar innleiðslumeðferð (induction therapy).

MabThera, gefið með CHOP krabbameinslyfjakúr (cýklófosfamíð, doxórúbisín, vínkristín, prednisólón), er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með CD20 jákvætt, dreift, stórfrumu B eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á MabThera í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er við hendina og undir nánu eftirliti reynds læknis eða hjúkrunarfræðings (sjá kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf sem samanstendur af hitalækkandi lyfi og andhistamíni, t.d. parasetamól og dífenhýDRAMÍN, á alltaf að gefa fyrir hverja lyfjagjöf af MabThera.

Hafa ætti í huga lyfjaforgjöf með sykurstera ef MabThera er ekki gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur sykurstera.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af MabThera stungulyfi handa fullorðnum sjúklingum er fastur 1.400 mg skammtur sem dælt er undir húð, óháð líkamsyfirborði sjúklingsins.

Áður en byrjað er að nota MabThera stungulyf undir húð þurfa allir sjúklingar að fá fullan skammt af MabThera innrennslislyfi með innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.4).

Ef ekki er unnt að gefa sjúklingi fullan skammt af MabThera innrennslislyfi áður en skipt er yfir í stungulyf á að halda áfram að gefa honum lotur af MabThera innrennslislyfi þar til tekst að gefa honum fullan skammt með innrennsli. Því er ekki hægt að skipta yfir í MabThera stungulyf undir húð fyrr en við aðra meðferðarlotu eða síðar.

Mikilvægt er að aðgæta merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingum sé gefið rétt lyfjaform (lyf til notkunar í bláæð eða stungulyf til notkunar undir húð) og styrkleika, samkvæmt ávísun.

MabThera stungulyf undir húð er ekki ætlað til notkunar í bláæð og má aðeins gefa með inndælingu undir húð. 1.400 mg styrkleikinn er eingöngu ætlaður til notkunar undir húð við eítílfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins gerð.

Hnúttótt eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð

Samsett meðferð

Ráðlagður skammtur af MabThera ásamt krabbameinslyfjum sem innleiðslumeðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir eða eru með endurkomið/þrálátt hnúttótt eítílfrumukrabbamein er: fyrsta lota með MabThera lyfjagjöf í bláæð 375 mg/m² líkamsyfirborðs, sem fylgt er eftir með síðari lotum með MabThera stungulyfi undir húð, sem gefið er í föstum 1.400 mg skömmtum í hverri lotu, í allt að 8 lotur.

MabThera á að gefa á 1. degi hverrar lyfjameðferðarlotu, eftir að sykursterahluti lyfjameðferðarinnar hefur verið gefinn, ef það á við.

Viðhaldsmeðferð

- Áður ómeðhöndlað hnúttótt eítílfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af MabThera stungulyfi undir húð sem viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnúttótt eítílfrumukrabbamein sem hafa svarað innleiðslumeðferð er: 1.400 mg einu sinni á 2 mánaða fresti (byrjað 2 mánuðum eftir síðasta skammt innleiðslumeðferðar) fram að versnun sjúkdóms eða að hámarki í tvö ár (alls 12 innrennsli).

- Endurkomið/þrálátt hnúttótt eítílfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af MabThera stungulyfi undir húð sem viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hnúttótt eítílfrumukrabbamein sem hafa svarað innleiðslumeðferð er: 1.400 mg einu sinni á 3 mánaða fresti (byrjað 3 mánuðum eftir síðasta skammt innleiðslumeðferðar) fram að versnun sjúkdóms eða að hámarki í tvö ár (alls 8 innrennsli).

Dreift, stórfrumu B eítílfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð

MabThera á að nota ásamt CHOP lyfjameðferð. Ráðlagður skammtur er: fyrsta lota með MabThera lyfjagjöf í bláæð 375 mg/m² líkamsyfirborðs, sem fylgt er eftir með síðari lotum með MabThera stungulyfi undir húð, sem gefið er í föstum 1.400 mg skömmtum í hverri lotu, alls í 8 lotur.

MabThera er gefið á 1. degi hverrar lyfjameðferðarlotu eftir að sykursterahluti CHOP hefur verið gefinn sem innrennsli í bláæð.

Öryggi og verkun MabThera þegar það er gefið ásamt öðrum lyfjameðferðum við dreifðu, stórfrumu B eítílfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð hefur ekki verið staðfest.

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af MabThera. Þegar MabThera er gefið ásamt krabbameinslyfjum á að minnka skammta af krabbameinslyfjunum með venjubundnum hætti (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun MabThera hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Lyfjagjöf

Inndæling undir húð:

Eingöngu á að gefa MabThera 1.400 mg stungulyf með inndælingu undir húð á u.þ.b. 5 mínútum. Ekki á að festa nálina við sprautuna fyrr en rétt áður en lyfið er gefið, til að koma í veg fyrir að hún stíflist.

Dæla á MabThera stungulyfi undir húð á kviðvegg, en þó má ekki dæla lyfinu inn á svæðum þar sem húðin er rauð, marín, aum viðkomu eða hörð, eða í fæðingarbletti eða ör.

Engin gögn liggja fyrir um inndælingu á öðrum svæðum líkamans og á því að einskorða inndælingar við kviðvegg.

Meðan á meðferðarlotu með MabThera stungulyfi stendur á helst að gefa önnur stungulyf til inndælingar undir húð á öðrum svæðum líkamans.

Ef gera þarf hlé á inndælingu er hægt að halda henni áfram á sama stað, en ef það hentar betur má halda inndælingunni áfram á öðrum stungustað.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða próteinum úr músum, hyaluronidasa eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virk, alvarleg sýking (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Upplýsingarnar í kafla 4.4 eiga við notkun MabThera stungulyfs undir húð við samþykktum ábendingum, *Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð (1.400 mg styrkleikinn) og langvinnt eitilfrumuhvítblæði (1.600 mg styrkleikinn)*. Upplýsingar sem eiga við aðrar ábendingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir MabThera innrennslislyf til notkunar í bláæð.

Ekki er hægt að ráðleggja notkun MabThera stungulyfs undir húð sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hnúttótt eitilfrumukrabbamein á III.-IV. stigi, sem svara ekki krabbameinslyfjameðferð eða hafa fengið tvær eða fleiri endurkomur sjúkdómsins eftir krabbameinslyfjameðferð, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar stungulyfs undir húð einu sinni í viku.

Ágeng fjölhreðra innlyksuheilabólga

Notkun MabThera gæti tengst aukinni áhættu á ágengri fjölhreðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML). Fylgjast skal reglulega með nýjum eða versnandi einkennum frá taugakerfi sem gætu bent til PML. Ef grunur leikur á að um PML sé að ræða skal fresta frekari skammtagjöf þar til PML er útilokuð. Læknirinn skal meta sjúklinginn til að ákvarða hvort einkennin séu vísbendingar um starfstruflun í taugakerfi og ef svo er hvort einkennin bendi hugsanlega til PML. Íhuga skal að leita álits hjá sérfræðingi í taugasjúkdómum ef talin er ástæða til út frá klínískum einkennum.

Ef einhver vafi er fyrir hendi skal íhuga frekara mat, þar á meðal segulómskoðun helst með skuggaefni, prófa fyrir JC veiru DNA í heila- og mænuvökva og að endurtaka taugafræðilegt mat.

Læknirinn skal einkum vera á varðbergi gagnvart einkennum sem benda til PML sem ekki er víst að sjúklingurinn taki eftir (t.d. vitsmunalegum, taugafræðilegum eða sálrænum einkennum). Einnig á að ráðleggja sjúklingum að láta maka sinn eða umönnunaraðila vita af meðferðinni þar sem þeir gætu orðið varir við einkenni sem sjúklingarnir verða ekki varir við.

Ef sjúklingur fær PML skal hætta notkun MabThera til frambúðar.

Eftir að ónæmiskerfið hefur náð sér að nýju hjá ónæmisbældum sjúklingum með PML hafa komið fram tilvik þar sem sjúkdómurinn hefur staðið í stað eða komið fram bati. Ekki er enn ljóst hvort það að greina PML snemma og stöðva meðferð með MabThera geti leitt til þess að sjúkdómurinn standi í stað eða fari batnandi.

Viðbrögð tengd innrennsli/lyfjagjöf

MabThera tengist innrennslistengdum viðbrögðum, sem geta tengst losun cýtókína og/eða annarra boðefna. Klínískt getur verið erfitt að greina cýtókínlosunarheilkenni frá bráðum ofnæmisviðbrögðum.

Slíkum viðbrögðum, þ.m.t. cýtókínlosunarheilkenni, æxlissundrunar heilkenni og bráðaofnæmis- eða ofnæmisviðbrögð, er lýst hér fyrir neðan. Þau tengjast ekki sértækt íkomuleið MabThera og geta komið fram við notkun hvors lyfjaformsins sem er.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg innrennslistengd viðbrögð sem leitt hafa til dauða við notkun MabThera í bláæð eftir markaðssetningu lyfsins, og hafa þau komið fram frá 30 mínútum til 2 klukkustundum eftir að fyrsta innrennsli MabThera er hafið. Þau einkennast af áhrifum á lungu og meðal þeirra voru stundum hröð æxlissundrun og einkenni æxlissundrunar heilkennis, auk hita, hrolls, stirðleika, lágþrýstings, ofsakláða, ofsabjúgs og öðrum einkennum (sjá kafla 4.8).

Alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni lýsir sér með mikilli andnauð, sem oft fylgja berkjukrampar og súrefnisskortur, auk hita, hrolls, stirðleika, ofsakláða og ofsabjúgs. Þessu heilkenni geta tengst sum einkenni æxlissundrunar heilkennis, svo sem þvagsýrudreyri, hátt kalíum í blóði, lágt kalsíum í blóði, hátt fosfat í blóði, bráð nýrnabilun, hækkun ensímsins laktat dehydógenasa (LDH), auk bráðrar öndunarbílunar og dauða. Bráðri öndunarbílun geta fylgt millivefsíferð eða bjúgur í lungum sem sést á lungnamynd. Heilkennið kemur oft í ljós innan einnar eða tveggja klukkustunda frá því að fyrsta innrennsli hófst. Sjúklingar með sögu um skerta lungnastarfsemi eða þeir sem eru með æxlisíferð í lungum geta frekar átt á hættu að árangur verði lélegur og þarf að meðhöndla þá með aukinni varúð.

Ef sjúklingar fá alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni, á að stöðva innrennsli tafarlaust (sjá kafla 4.2) og veita kröftuga einkenameðferð. Þar sem klínísk einkenni sem hjaðna í byrjun geta versnað síðar, á að fylgjast vel með þessum sjúklingum þar til æxlissundrunar heilkenni og lungnaíferð hafa hjaðnað eða verið útilokuð. Frekari meðferð sjúklinga eftir að einkenni og teikn hafa horfið að fullu hefur einstöku sinnum valdið því að alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni hefur komið fram aftur.

Sjúklinga með mikla æxlisbyrði eða með mikinn fjölda ($\geq 25 \times 10^9/l$) illkynja frumna í líkamanum, sem geta verið í meiri hættu á að fá sérstaklega alvarlegt cytókínlosunarheilkenni, á að meðhöndla mjög varlega. Fylgjast á gaumgæfilega með þessum sjúklingum meðan á fyrsta innrennsli stendur. Hafa á í huga að minnka innrennslisraða í fyrsta innrennsli hjá þessum sjúklingum eða gefa skiptan skammt í tvo daga í fyrstu meðferðarlotu og öðrum lotum eftir það ef eitilfrumufjöldi er enn $> 25 \times 10^9/l$.

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmi og önnur ofnæmisviðbrögð eftir að prótein hafa verið gefin sjúklingum í bláæð. Gagnstætt cytókínlosunarheilkenni koma raunveruleg ofnæmisviðbrögð yfirleitt fram á nokkrum mínútum frá því að innrennsli hefst. Lyf til meðferðar við ofnæmisviðbrögðum, t.d. adrenalín, andhistamín og sykurstera, á að hafa tilbúin til notkunar strax ef ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á gjöf MabThera stendur. Klínísk merki um bráðaofnæmi geta líkst klínískum merkjum um cytókínlosunarheilkenni (sbr. lýsingu að framan). Sjaldnar hefur verið tilkynnt um viðbrögð sem tengd eru ofnæmi en þau sem tengjast cytókínlosun.

Aðrar aukaverkanir sem stundum hafa verið tilkynntar eru hjartadrep, gáttatif, lungnabjúgur og bráð afturkræf blóðflagnafæð.

Þar sem lágþrýstingur getur komið fram við gjöf MabThera ætti að íhuga að sleppa því að taka blóðþrýstingslækkandi lyf síðustu 12 klukkustundir fyrir gjöf MabThera.

Alls kyns aukaverkanir tengdar innrennsli hafa sést hjá 77% sjúklinga sem fengið hafa MabThera lyfjagjöf í bláæð (þar með talið cytókínlosunarheilkenni ásamt lágþrýstingi og berkjukrömpum hjá 10% sjúklinga), sjá kafla 4.8. Slík einkenni ganga venjulega til baka þegar MabThera innrennsli er stöðvað og gefin eru hitalækkandi lyf, andhistamínlyf og stundum súrefni, saltvatnslausn í bláæð eða berkjuvíkkandi lyf og sykurstera ef þörf krefur. Vísað er í cytókínlosunarheilkenni hér að framan varðandi alvarleg viðbrögð.

Viðbrögð tengd lyfjagjöf hafa komið fram hjá allt að 50% sjúklinga sem fengið hafa MabThera stungulyf til notkunar undir húð í klínískum rannsóknum. Viðbrögðin, sem komu fram innan 24 klukkustunda eftir inndælingu undir húð, voru einkum húðroði með kláða, útbrot og viðbrögð á stungustað, svo sem verkur, þroti og roði og voru þau yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg (stig 1 eða 2) og tímabundin.

Staðbundin viðbrögð í húð voru mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu MabThera undir húð í klínískum rannsóknum. Meðal einkenna voru verkur, þroti, herslismyndun, blæðing, roði, kláði og útbrot (sjá kafla 4.8). Sum staðbundin viðbrögð í húð komu fram meira en 24 klukkustundum eftir gjöf MabThera undir húð. Meirihluti þeirra staðbundnu viðbragða í húð sem sáust eftir gjöf MabThera stungulyfs undir húð voru væg eða miðlungi alvarleg og gengu til baka án sérstakrar meðhöndlunar.

Áður en byrjað er að nota MabThera stungulyf undir húð þurfa allir sjúklingar að fá fullan skammt af MabThera innrennslislyfi með innrennsli í bláæð. Mestar líkur eru á að viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf komi fram við fyrstu meðferðarlotu. Ef meðferð er hafin með MabThera innrennsli eru betri tækni á að bregðast við viðbrögðum við lyfjagjöfinni með því að hægja á innrennslinu eða stöðva það.

Ef ekki er unnt að gefa sjúklingi fullan skammt af MabThera innrennslislyfi áður en skipt er yfir í stungulyf á að halda áfram að gefa honum lotur af MabThera innrennslislyfi þar til tekst að gefa honum fullan skammt með innrennsli. Því er ekki hægt að skipta yfir í MabThera stungulyf undir húð fyrr en við aðra meðferðarlotu eða síðar.

Eins og við á um gjöf lyfsins í bláæð á að gefa MabThera stungulyf undir húð í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er við hendina og undir nánu eftirliti reynds læknis eða hjúkrunarfræðings. Fyrir hvern skammt af MabThera stungulyfi undir húð á að gefa forlyfjagjöf sem samanstendur af hitalækkandi lyfi og andhistamíni. Einnig á að íhuga að gefa forlyfjagjöf með sykurstera.

Fylgjast á með sjúklingum í a.m.k. 15 mínútur eftir gjöf MabThera undir húð. Hugsanlega er rétt að fylgjast lengur með sjúklingum í aukinni hættu á ofnæmisviðbrögðum.

Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækni sinn ef einkenni sem benda til alvarlegs ofnæmis eða cytótínlosunarheilkennis koma fram einhvern tímann eftir gjöf lyfsins.

Hjartakvillar

Hjartaöng, hjartsláttartruflanir svo sem gáttaflökt og -tif, hjartabilun og/eða hjartadrep hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu MabThera. Því á að fylgjast vel með sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm og/eða eru í krabbameinslyfjameðferð sem hefur eituráhrif á hjarta.

Blóðfræðileg eituráhrif

Þótt MabThera sé ekki mergbælandi sem einlyfjameðferð, á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með daufkyrninga $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjölda $< 75 \times 10^9/l$, þar sem klínísk reynsla hjá þessum sjúklingahópi er takmörkuð. MabThera til notkunar í bláæð hefur verið notað hjá 21 sjúklingi sem fór í eigin (autologous) beinmergsígræðslu og öðrum áhættuhópum sem ætla má að hafi skerta beinmergsstarfsemi án þess að það ylli eituráhrifum á beinmerg.

Gera ætti reglulega heildarblóðkornatalningu, þar með talda daufkyrninga- og blóðflagnatalningu, meðan á meðferð með MabThera stendur.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar, þar með talin dauðsföll, geta átt sér stað meðan á MabThera meðferð stendur (sjá kafla 4.8). MabThera á ekki að gefa sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu (t.d. berklar, blóðsýking og tækifærissýkingar, sjá kafla 4.3).

Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun MabThera hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða undirliggjandi ástand sem getur gert sjúklinga enn móttækilegri fyrir alvarlegri sýkingu (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli af endurkomu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fengu MabThera til notkunar í bláæð, að meðtöldum svæsum tilfellum lifrabólgu sem reyndust banvæn. Flestir þessara sjúklinga fengu þó einnig frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Gera á kembileit að lifrabólgu B veiru (HBV) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með MabThera hefst. Hún á að lágmarki að greina yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veiru (HBsAg) og mótefni gegn kjarnamótefnavaka lifrabólgu B veiru (HBcAb). Auk þeirra má greina aðra viðeigandi lífvísa, samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Sjúklingar með virka lifrabólgu B mega ekki fá meðferð með MabThera. Sjúklingar með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (annaðhvort HBsAg eða HBcAb) eiga að ráðfæra sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð hefst og þarf að fylgjast með þeim og meðhöndla þá með venjubundnum hætti til að forðast endurvirkjun lifrabólgu B.

Eftir markaðsetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) við notkun MabThera til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með eítífrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð (sjá kafla 4.8). Stærsti hluti sjúklinganna fékk rítúxímab ásamt annarri lyfjameðferð eða sem hluta af blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Tilkynnt hefur verið um mengis- og heilabólgu af völdum enteróveira, þ.m.t. banvæn tilvik, eftir notkun rítúxímabs.

Falskar neikvæðar niðurstöður sermisprófa fyrir sýkingar

Vegna hættu á fólkskum neikvæðum niðurstöðum sermisprófa fyrir sýkingar á að íhuga að beita öðrum greiningaraðferðum hjá sjúklingum sem sýna einkenni sem benda til mjög sjaldgæfra smitsjúkdóma, t.d. Vestur-Nílar veiru (West Nile virus) og Borrelia-sýkingar í taugakerfi (neuroborreliosis).

Ónæmisaðgerðir

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefnum eftir meðferð með MabThera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum. Sjúklinga í meðferð með MabThera má bólusetja með deyddum bóluefnum, en svörunarhlutfall getur þó verið lægra þegar deydd bóluefni eru notuð. Í rannsókn án slembiröðunar með samanburð við heilbrigða, ómeðhöndlaða einstaklinga höfðu sjúklingar með endurkomið lágstigs eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð sem fengu MabThera til notkunar í bláæð sem einlyfjameðferð lægra svörunarhlutfall við bólusetningu með stífkrampa endursvars mótefnavaka (tetanus recall antigen) (16% á móti 81%) og KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) krabbameinsmótefnavaka (4% á móti 69% þegar gert var mat á > tvöfaldri aukningu á mótefnatíttra).

Meðalmótefnatíttrar gagnvart ýmsum mótefnavökum (*Streptococcus pneumoniae*, influensu A, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu) fyrir meðferð héldust í a.m.k. 6 mánuði eftir meðferð með MabThera.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, svo sem húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.8). Ef slík viðbrögð koma fram og grunur leikur á að þau tengist MabThera á að hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Enn sem komið er, eru upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir lyfja við MabThera takmarkaðar.

Samhliða gjöf MabThera virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf flúðarabíns eða cýklófosfamíðs. Að auki virtust ekki vera nein áhrif af flúðarabíni og cýklófosfamíði á lyfjahvörf MabThera.

Sjúklingar með títra fyrir manna and-músa mótefni (HAMA) eða mótefni gegn lyfinu (ADA) geta sýnt ofnæmis- eða ofurnæmisviðbrögð þegar þeir eru meðhöndlaðir með öðrum einstofna mótefnum í greiningar- eða lækningaskyni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna þess hve lengi rítúxímab helst í líkamanum hjá sjúklingum með B frumuskort, eiga konur á barneignaraldri að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 12 mánuði eftir að MabThera meðferð er hætt.

Meðganga

Vitað er að IgG mótefni fara yfir fylgju.

B-frumugildi hjá nýfæddum börnum eftir að mæðurnar hafa fengið MabThera hafa ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi samanburðarupplýsingar um notkun MabThera á meðgöngu. Hins vegar hefur verið tilkynnt um skammtíma fækkun á B-frumufjölda og eítílfrumnafæð hjá nokkrum ungabörnum þar sem mæður fengu MabThera á meðgöngu. Svipuð áhrif hafa sést í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3). Af þessum orsökum ætti ekki að gefa þunguðum konum MabThera nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn um útskilnað rítúxímabs í brjóstamjólk benda til þess að þéttni rítúxímabs í mjólk sé mjög lítil (hlutfallslegur skammtur barns (relative infant dose) er minni en 0,4%). Í nokkrum tilvikum

þar sem brjóstabörnum hefur verið fylgt eftir hefur vöxtur og þroski verið eðlilegur allt að 2 ára aldri. Þar sem þessi gögn eru takmörkuð og langtímaáhrif á brjóstabörn eru enn óþekkt er konum þó ekki ráðlagt að hafa börn á brjósti meðan þær fá meðferð með rítúxímabi og helst ekki í 6 mánuði eftir að meðferð með rítúxímabi lýkur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt skaðleg áhrif rítúxímabs eða hýalúronídasas úr mönnum sem framleiddur er með erfðatækni (rHuPH20) á æxlunarfæri.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif MabThera á hæfni til aksturs og notkunar véla, þótt lyfjafræðileg virkni og aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fram til þessa gefi til kynna að MabThera hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingarnar í þessum kafla eiga við notkun MabThera til krabbameinslækninga. Upplýsingar sem eiga við notkun lyfsins við sjálfsöfnæmissjúkdómum er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir MabThera innrennslislyf.

Samantekt öryggisupplýsinga

Í rannsóknum við þróun lyfsins var öryggissnið MabThera stungulyfs til notkunar undir húð svipað og fyrir innrennslislyfið, að undanskildum staðbundnum viðbrögðum í húð.

Staðbundin viðbrögð í húð, þ.m.t. viðbrögð á stungustað voru mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu MabThera stungulyf undir húð. Í 3. stigs rannsókninni SABRINA (BO22334) var tilkynnt um staðbundin viðbrögð í húð hjá allt að 20% sjúklinga sem fengu MabThera stungulyf undir húð. Algengustu staðbundnu viðbrögð í húð hjá þeim sjúklingum sem fengu MabThera stungulyf undir húð voru hörundsroði á stungustað (13%), verkur á stungustað (7%) og bjúgur á stungustað (4%). Aukaverkanir sem fram komu eftir lyfjagjöf undir húð voru vægar eða miðlungi alvarlegar, að undanskildum einum sjúklingi þar sem tilkynnt var um 3. stigs staðbundin viðbrögð í húð (útbrot á stungustað) eftir fyrstu gjöf MabThera stungulyfs undir húð (meðferðarlota 2). Staðbundin viðbrögð í húð af hvaða stigi sem er hjá þeim sjúklingum sem fengu MabThera stungulyf undir húð voru algengust eftir fyrstu meðferðarlötu með stungulyfinu undir húð (meðferðarlota 2), þar næst eftir aðra meðferðarlötu og minnkaði tíðnin síðan við síðari meðferðarlötu.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun MabThera stungulyfs undir húð

Hætta á bráðum viðbrögðum sem tengdust gjöf MabThera stungulyfs undir húð var metin í tveimur opnum rannsóknum hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein meðan á innleiðslumeðferð og viðhaldsmeðferð stóð (SABRINA BO22334) eða aðeins meðan á viðhaldsmeðferð stóð (SparkThera BP22333). Í SABRINA-rannsókninni var tilkynnt um alvarleg viðbrögð sem tengdust lyfjagjöf (stig ≥ 3) hjá tveimur sjúklingum (2%) eftir gjöf MabThera stungulyfs undir húð. Þar var um að ræða 3. stigs útbrot á stungustað og munnþurrk.

Engin alvarleg viðbrögð sem tengdust lyfjagjöf voru tilkynnt í SparkThera-rannsókninni.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun MabThera innrennslislyfs

Reynsla eftir notkun hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnt eitilfrumukrabbamein

Heildaröryggismat MabThera hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eitilfrumukrabbamein byggist á gögnum sjúklinga, sem tóku þátt í klínískum rannsóknum, ásamt eftirliti eftir markaðssetningu. Sjúklingarnir fengu ýmist MabThera einlyfjameðferð (sem innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð eftir innleiðslumeðferð) eða ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu MabThera voru innrennslistengdar aukaverkanir sem áttu sér langoftast stað við fyrsta innrennsli. Tíðni innrennslistengdra aukaverkana minnkar verulega með endurteknu innrennsli og er minna en 1% eftir átta skammta af MabThera.

Sýkingar (aðallega bakteríusýkingar og veirusýkingar) áttu sér stað hjá um það bil 30-55% sjúklinga meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum með eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og hjá 30-50% sjúklinga meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði.

Þær alvarlegu aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eða sáust voru:

- Innrennslistengdar aukaverkanir (þ.á m. cýtókinlosunarheilkenni og æxlissundrunar heilkenni), sjá kafla 4.4.
- Sýkingar, sjá kafla 4.4.
- Hjarta og æðakvillar, sjá kafla 4.4.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um eru endurkoma lifrabólgu B og ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (sjá kafla 4.4).

Tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um eftir notkun MabThera sem eina lyf eða ásamt krabbameinslyfjum, er tekin saman í töflu 1. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Þær aukaverkanir sem komu fram við eftirlit eftir markaðssetningu eru taldar upp í floknum „tíðni ekki þekkt“ en ekki var hægt að áætla tíðni þeirra, sjá neðanmálsgreinar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 Aukaverkanir tilkynntar í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með MabThera einlyfjameðferð/viðhaldsmeðferð eða fengu MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Bakteríu-sýkingar, veirusýkingar, [†] berkjubólga	Blóðsýking, [†] lungnabólga, [†] sýking með sótthita, [†] ristill, [†] sýking í öndunarfarum, sveppasýkingar, sýkingar af óþekktum uppruna, [†] bráð berkjubólga, [†] skútabólga, lifrabólga B ¹		Alvarleg veirusýking ²		mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ^{2,3}
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð, hvítfrumna-fæð, [†] daufkyrninga-fæð með sótthita, [†] blóðflagnafæð	Blóðleysi, [†] blóðfrumna-fæð, [†] kyrningafæð	Storkugalli, vanmyndunar-blóðleysi, rauðalos-blóðleysi, eitlakvilli		Skammvinn aukning á IgM í sermi ⁴	Síðbúin daufkyrninga-fæð (late neutropenia) ⁴

MedDRA liffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Innrennslis- tengd einkenni ⁵ , ofsabjúgur	Ofnæmi		Ofnæmislost	Æxlis-sundrunar heilkenni ⁴ , cýtókinlosunarh eilkenni ⁵ , sermissótt	Innrennslis- tengd, bráð, afturkræf blóðflagnafæð ⁵
Efnaskipti og næring		Blóðsykurs- hækkun, þyngdartap, bjúgur í útlimum, bjúgur í andliti, hækkað LDH, blóðkalsíum- lækkun				
Geðræn vandamál			Þunglyndi, taugaveiklun			
Taugakerfi		Náladofi (paraestheia), minnkað snertiskyn, æsingur, svefnleysi, æðavíkkun, sundl, kvíði	Truflun á bragðskyni		Úttaugakvilli, lömum andlitstaugar ⁶	Heilatauga- kvilli, tap á annarri skynjun ⁶
Augu		Tárakvilli, tárubólga			Alvarlegt sjóntap ⁶	
Eyru og völundarhús		Suð fyrir eyrum, eyrnaverkur				Heyrnartap ⁶
Hjarta		*Hjartadrep ^{5,7} , hjartsláttar- truflanir, *gáttatif, hraðtaktur, *hjarta- sjúkdómar.	*Bilun í vinstri slegli, *ofanslegils- hraðtaktur, *hraðtaktur í slegli, *hjartaöng, *blóðþurrð í hjartavöðva, hægtaktur	Alvarlegir hjartakvillar ^{5,7}	Hjartabilun ^{5,7}	
Æðar		Háþrýstingur, réttstöðu- þrýstingsfall, lágþrýstingur			Æðabólga (aðallega í húð), hvítkorna- sundrandi æðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Berkjukrampar ⁵ , öndunarfæra- sjúkdómur, brjóstverkur, andnauð, aukinn hósti, nefslímubólga	Astmi, djúpkvefsstífla, lungna- sjúkdómur, súrefnisshortur í vefjum (hypoxia)	Millivefs- lungna- sjúkdómur ⁸	Öndunarbílun ⁵	Íferðir í lungum
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst, niðurgangur, kviðverkir, kyngingar- tregða, munnbólga, hægðatregða, meltingar- truflanir, lystarleysi, erting í hálsi	Kviðstækkun		Gat í meltingarvegi ⁸	

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Kláði, útbrot, +skalli	Ofsakláði, sviti, nætursviti, +húðkvillar			Alvarleg blöðrumyndun í húð, Stevens-Johnson heilkenni húðþekjudrepslos (Lyells heilkenni) ⁸	
Stoðkerfi og bandvefur		Ofstæling (hypertonia), vöðvaverkir, liðverkir, bakverkir, verkir í hálsi, verkir				
Nýru og þvagfæri					Nýrnabilun ⁵	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, hrollur, þróttleysi, höfuðverkur	Æxlisverkir, hitakóf, slappleiki, kvefheilkenni (cold syndrome), +þreyta, +skjálfti, +fjöllíffærabilun ⁵	Verkur á innrennslisstað			
Rannsóknaniðurstöður	Lækkuð IgG gildi					
Fyrir hverja aukaverkun voru tíðnitölurnar byggðar á öllum stigum sjúkdómsins (frá mildum til alvarlegs) nema þegar aukaverkun er merkt með „+“. Þá voru tíðnitölurnar einungis byggðar á alvarlegum aukaverkunum (≥ stig 3 á NCI common toxicity skalanum). Einungis hæsta tíðni sem sást í rannsóknum er skráð. ¹ meðtaldar eru endurkoma sýkingar og frumsýkingar; tíðni byggist á rítúxímab, flúdarabín, cýklófosfamíð (R-FC) meðferðaráætlun hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt, langvinnt eitilfrumuhvítblæði ² sjá einnig neðangreindan kafla um sýkingar ³ hefur sést eftir markaðssetningu lyfsins ⁴ sjá einnig neðangreindan kafla um aukaverkanir á blóðmyndandi vef ⁵ sjá einnig neðangreindan kafla um innrennslitengdar aukaverkanir. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um banvæn tilvik ⁶ einkenni heilataugakvilla. Átti sér stað á mismunandi tímum, allt að nokkrum mánuðum eftir lok MabThera meðferðar ⁷ kom aðallega fram hjá sjúklingum sem höfðu hjartavandamál fyrir og/eða sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem getur valdið eiturvefnum á hjarta. Var aðallega tengt innrennslitengdum viðbrögðum ⁸ meðtalin eru banvæn tilvik						

Eftirfarandi var einnig tilkynnt í klínískum rannsóknum sem aukaverkanir en þær höfðu svipaða eða minni tíðni hjá MabThera hóp samanborið við viðmiðunarhóp: Blóðeitrun (haematotoxicity), sýking af völdum daufkyrningafæðar, þvagfærasýking, truflun á skynjun, hiti.

Einkenni sem bentu til innrennslitengdra aukaverkana voru tilkynnt hjá meira en 50% sjúklinga í klínískum rannsóknum á MabThera til notkunar í bláæð og sáust aðallega við fyrsta innrennslis, oftast á fyrstu eða annarri klukkustund. Þessi einkenni voru aðallega hiti, hrollur og skjálfti. Önnur einkenni voru hitakóf, ofsabjúgur, berkjukrampar, uppköst, ógleði, ofsakláði/útbrot, þreyta, höfuðverkur, erting í hálsi, nefslímubólga, kláði, verkir, hraðtaktur, háþrýstingur, lágþrýstingur, andnaud, meltingartruflanir, máttleysi og einkenni æxlissundrunar heilkennis. Alvarlegar aukaverkanir tengdar innrennslis (s.s. berkjukrampar, lágþrýstingur) komu fyrir í allt að 12 % tilvika. Einnig var um að ræða tilvik þar sem tilkynnt var um hjartaáföll, gáttatíf, lungnabjúg og bráða afturkræfa blóðflagnafæð. Sjaldnar var tilkynnt um eftirfarandi eða tíðnin er óþekkt: Hjartasjúkdómur sem fyrir var versnaði, svo sem hjartaöng, hjartabilun eða alvarlegir hjartasjúkdómar (hjartabilun, hjartadrep, gáttatíf), lungnabjúgur, fjöllíffærabilun, æxlissundrunar heilkenni, cýtókínlosunarheilkenni, nýrnabilun og

öndunarbílun. Það dregur verulega úr tíðni innrennslistengdra einkenna við síðari innrennsli og er <1% hjá sjúklingum sem hafa fengið átta MabThera meðferðir.

Lýsingar valinna aukaverkana

Sýkingar

MabThera olli B-frumfækkun hjá 70-80 % sjúklinga, en tengdist ekki lækkun á immúnóglóbúlíni í sermi nema hjá minnihluta sjúklinga.

Fleiri tilkynningar bárust um staðbundnar hvítsveppasýkingar og ristil hjá þeim hópi sem fékk MabThera í slembiröðuðu rannsóknunum. Tilkynnt var um alvarlegar sýkingar hjá u.þ.b. 4 % sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með MabThera. Almenn var um að ræða aukna tíðni sýkinga, þ.m.t. 3. og 4. stigs sýkinga, meðan á MabThera viðhaldsmeðferð stóð í allt að 2 ár miðað við eftirlitshóp. Ekki var um uppsöfnuð eitrunareinkenni að ræða hvað varðar sýkingar sem tilkynnt var um á 2 ára meðferðartímabilinu. Einnig hefur verið tilkynnt um aðrar alvarlegar veirusýkingar við notkun MabThera sem sumar hverjar voru banvænar og komu ýmist fram í fyrsta sinn, endurvirkjuðust eða versnuðu. Meirihluti sjúklinga fékk MabThera í samsettri meðferð meðkrabbameinslyfjameðferð eða sem hluta af blóðmyndandi stofnfrumugjöf. Dæmi um slíkar alvarlegar veirusýkingar eru sýkingar af völdum herpes veira (Cytomegaloveira, Varicella Zoster veira og Herpes Simplex veira), JC veira (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga), enteróveira (mengis- og heilabólga) og lifrabólgu C veira (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um banvæn tilvik PML í klínískum rannsóknum, sem komu fram eftir framvindu sjúkdóms og endurtekna meðferð. Tilkynnt hefur verið um endurkomu lifrabólgu B en flestir þeirra sjúklinga fengu MabThera ásamt frumudrepani krabbameinslyfjameðferð. Komið hefur fram versnun á Kaposi sarkmeini hjá sjúklingum sem fengu MabThera og höfðu þegar Kaposi sarkmein. Þessi tilvik áttu sér stað þegar lyfið var gefið við ósamþykktum ábendingum og var meirihluti sjúklinganna HIV jákvæðir.

Aukaverkanir á blóðmyndandi vef

Þegar MabThera einlyfjameðferð var gefin í 4 vikur í klínískum rannsóknum sáust afbrigðileg blóðgildi hjá minnihluta sjúklinga og voru yfirleitt væg og gengu til baka. Tilkynnt var um alvarlega (3. og 4. stigs) daufkyrningafæð hjá 4,2 % sjúklinga, blóðleysi var tilkynnt hjá 1,1 % sjúklinga og blóðflagnafæð hjá 1,7 % sjúklinga. Meðan á MabThera viðhaldsmeðferð stóð í allt að 2 ár, var tilkynnt oftast um hvítfrumnafæð (5 % á móti 2 %, 3. og 4. stigs) og daufkyrningafæð (10 % á móti 4 %, 3. og 4. stigs) en hjá eftirlitshópi. Tíðni blóðflagnafæðar var lág (<1%, 3. og 4. stigs) og var sú sama hjá meðferðarhópunum. Meðan á meðferð stóð í rannsóknum þar sem MabThera var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sást yfirleitt hærri tíðni 3. og 4. stigs hvítfrumnafæðar (R-CHOP 88 % á móti CHOP 79 %), daufkyrningafæðar (R-CVP 24 % á móti CVP 14 %; R-CHOP 97 % á móti CHOP 88 %) miðað við þegar krabbameinslyfjameðferð var gefin ein og sér. Hins vegar var hærri tíðni daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð, ekki tengd hærri tíðni af sýkingum af völdum baktería né sníkjudýra miðað við sjúklinga sem einungis fengu krabbameinslyfjameðferð. Enginn munur á tíðni blóðleysis kom fram. Nokkur tilfelli voru tilkynnt um síðbúna daufkyrningafæð sem kom fram síðar en fjórum vikum eftir síðasta innrennsli af MabThera.

Í rannsóknum á MabThera hjá sjúklingum með Waldenstroms risaglóbúlíndreyra komu fram skammtíma hækkningar á IgM gildum í sermi stuttu eftir að meðferð var hafin og gæti það verið tengt ofseigju (hyperviscosity) og skyldum einkennum. Skammtíma IgM aukningin lækkaði yfirleitt a.m.k. í eðlilegt horf á innan við 4 mánuðum.

Aukaverkanir á hjarta og æðar

Tilkynnt var um aukaverkanir á hjarta og æðar hjá 18,8 % sjúklinga í klínískum rannsóknum þegar um var að ræða MabThera einlyfjameðferð. Oftast var tilkynnt um lágþrýsting og háþrýsting. Tilkynnt var um tilfelli þar sem sjúklingar fengu 3. eða 4. stigs hjartsláttartruflanir (með slegils- og ofanslegilshraðslætti) og hjartaöng meðan á MabThera innrennsli stóð. Meðan á viðhaldsmeðferð stóð var tíðni 3. og 4. stigs hjartasjúkdóma sambærileg milli sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með MabThera og sjúklinga í eftirlitshópi. Aukaverkanir á hjarta voru tilkynntar sem alvarlegar aukaverkanir (þ.á m. gáttatif, hjartadrep, bilun í vinstri slegli, blóðþurrð í hjartavöðva) hjá 3 % sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með MabThera samanborið við <1% sjúklinga í eftirlitshópi. Hærri

tíðni 3. og 4. stigs hjartsláttartruflana, aðallega ofanslegilshjartsláttaróregla eins og hraðtaktur og gáttaflökt/tíf sást í rannsóknnum þar sem MabThera var notað ásamt krabbameinslyfjameðferð en tíðnin var hærri í R-CHOP hópnum (14 sjúklingar, 6,9 %) en í CHOP hópnum (3 sjúklingar, 1,5 %). Þessar hjartsláttartruflanir áttu sér allar stað annaðhvort í beinu samhengi við MabThera innrennsli eða voru tengdar við fyrirliggjandi aðstæður eins og hita, sýkingu, brátt hjartadrep eða undirliggjandi öndunar- og hjarta- og æðasjúkdóm. Ekki varð vart við mun á R-CHOP og CHOP hóp hvað varðar tíðni annarra 3. og 4. stigs aukaverkana á hjarta þ.m.t. hjartabilun, hjartasjúkdóm (myocardial disease) eða merki um kransæðasjúkdóm.

Öndunarfæri

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms og leiddu sum þeirra til dauða.

Taugakvillar

Á meðferðartímanum (innleiðslufasi meðferðar með R-CHOP í mesta lagi í átta meðferðarlotur) fengu fjórir sjúklingar (2 %) í R-CHOP hópnum, allir með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, blóðsega/segarek í heilaæðum í fyrstu meðferðarlotu. Ekki var munur á meðferðarhópnum hvað varðar tíðni annarra segarekssjúkdóma. Hins vegar fengu þrír sjúklingar (1,5%) heilablóðfall í CHOP hópnum og áttu þau sér öll stað meðan á eftirfylgni stóð.

Tilkynnt hefur verið um tilvik af afturkræfu baklægu heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / afturkræfum baklægum hvítuheilakvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Meðal einkenna eru sjóntruflanir, höfuðverkur, flog og breytt hugarástand, með eða án háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES/RPLS með sneiðmynd af heila. Í þeim tilvikum sem tilkynnt hafa verið voru þekktir áhættuþættir PRES/RPLS til staðar, þar á meðal undirliggjandi sjúkdómur sjúklingsins, háþrýstingur, ónæmisbælandi meðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Meltingarsjúkdómar

Göt í meltingarvegi (gastrointestinal perforation) geta í einstaka tilvikum leitt til dauða og hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá MabThera meðferð við eítílfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð. Í meirihluta þessara tilvika var MabThera gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð.

IgG gildi

Þegar MabThera viðhaldsmeðferð við endurkomnu/þrálátu hnútóttu eítílfrumukrabbameini var metin í klínísku rannsóknunum sást að eftir innleiðslumeðferð voru miðgildis IgG gildi undir lægri mörkum þess sem eðlilegt getur talist (LLN, lower limit of normal) (< 7 g/l) bæði hjá eftirlitshópi og MabThera hópi. Hjá eftirlitshópi hækkuðu síðan miðgildis IgG gildi og komust yfir lægri eðlileg mörk, en héldust stöðug hjá MabThera hópnum. Hlutfall sjúklinga með IgG gildi undir lægri eðlilegum mörkum var um 60% hjá MabThera hópnum allt 2 ára meðferðartímabilið, en það lækkaði hjá eftirlitshópnum (36% eftir 2 ár).

Aukaverkanir á húð og undirhúð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða.

Undirhópar - MabThera einlyfjameðferð

Aldraðir (65 ára og eldri):

Tíðni allra aukaverkana, sem og 3. og 4. stigs aukaverkana, var svipuð hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum (yngri en 65 ára).

Umfangsmikill (bulky) sjúkdómur:

Tíðni 3. og 4. stigs aukaverkana hjá sjúklingum með umfangsmikinn sjúkdóm var hærri en hjá sjúklingum með umfangsminni sjúkdóm (25,6 % á móti 15,4 %). Var tíðni hvaða aukaverkunar sem var svipuð hjá þessum tveimur hópum.

Endurmeðferð:

Hundraðshluti sjúklinga sem tilkynntu um aukaverkun með frekari lotum af MabThera var svipaður þeim hundraðshluta sjúklinga sem tilkynntu um aukaverkanir við fyrstu meðferð (aukaverkanir af einhverju stigi og 3. og 4. stigs aukaverkanir).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla er af hærri skömmtnum hjá mönnum en samþykktum skömmtnum fyrir MabThera innrennslisþykkni, lausn í klínískum rannsóknum. Stærsti skammtur af MabThera, gefinn með innrennsli í bláæð, sem hingað til hefur verið rannsakaður hjá mönnum er 5000 mg (2250 mg/m²), sem prófaður var í skammtaaukningarrannsókn hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Engin frekari atriði er vörðuðu öryggi sjúklinganna komu í ljós.

Ef sjúklingar fá of stóran skammt á að hætta innrennsli tafarlaust og fylgjast vel með þeim.

Þremur sjúklingum í SABRINA-rannsókninni (BO22334) á MabThera til notkunar undir húð var fyrir slysi gefið í bláæð stungulyf til notkunar undir húð, allt að 2.780 mg hámarksskammti af rítúxímab, án óæskilegra áhrifa.

Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá of stóra eða ranga skammta.

Fimm tilvik ofskömmtnunar MabThera hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu. Í þremur tilvikum voru engar aukaverkanir tilkynntar. Þær tvær aukaverkanir sem voru tilkynntar voru influensulík einkenni, við 1,8 g skammt af rítúxímab, og banvæn öndunarbílun, við 2 g skammt af rítúxímab.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC flokkur: L01FA01

MabThera stungulyf til notkunar undir húð inniheldur hýalúrónídasa úr mönnum, framleiddan með erfðatækni (recombinant human hyaluronidase, rHuPH20), ensím sem notað er til að auka dreifingu og frásog lyfja sem gefin eru ásamt því undir húð.

Verkunarháttur

Rítúxímab binst sértækt við CD20 mótefnavakann, sem er ósykrutengt fosfoprótein sem nær í gegnum himnu óþroskaðra og þroskaðra B eitilfrumna. Mótefnavakinn er tjáður á > 95 % af öllum B eitilfrumukrabbameinum sem eru ekki af Hodgkins gerð (NHL).

CD20 er að finna bæði á eðlilegum og illkynja B frumum, en ekki á blóðmyndandi stofnfrumum, pro-B frumum, eðlilegum plasmafrumum eða öðrum eðlilegum vef. Þessi mótefnavaki innhverfist ekki við mótefnabindingu og fellur ekki af yfirborði frumunnar. CD20 berst ekki um plasma sem óbundinn mótefnavaki og er því ekki í samkeppni um mótefnabindingu.

Fab svæði rítúxímabs binst CD20 mótefnavakanum á B eitilfrumum og Fc svæðið getur ræst miðla ónæmissvars til að eyða B frumum. Mögulegir miðlar ónæmissvars eru þáttaháð frumueiturvirkni (CDC, complement-dependent cytotoxicity) af völdum C1q-bindingar og mótefnisháð frumueiturvirkni (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) sem einn eða fleiri Fcγ-viðtakar

hafa milligöngu um á yfirborði kyrninga, stórátfrumna og NK-frumna. Einnig hefur verið sýnt fram á að binding rítúxímabs við CD20 mótefnavakann á B eítílfrumum geti komið af stað frumudauða með sjálfdepi.

Lyfhrif

Fjöldi B frumna í útæðablóði fór niður fyrir eðlileg gildi eftir fyrsta skammt MabThera. Hjá sjúklingum í meðferð vegna illkynja sjúkdóma í blóði hófst B-frumu endurheimt (recovery) innan 6 mánaða frá meðferð og orðu gildi yfirleitt aftur eðlileg innan 12 mánaða eftir að meðferð lauk, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum sjúklingum (allt að 23 mánaða endurheimtutími (miðgildi) eftir innleiðslumeðferð). Hjá sjúklingum með iktsýki varð vart við tafarlausa B-frumu lækkun (depletion) í útæðablóði eftir 1000 mg innrennsli MabThera sem gefið var tvisvar sinnum með 14 daga millibili. B-frumu gildi í útæðablóði fara að aukast frá og með 24. viku og vísbendingar um endurnýjun má sjá hjá meiri hluta sjúklinga í 40. viku, hvort sem MabThera var gefið sem einlyfjameðferð eða ásamt metótrexati.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi við notkun MabThera stungulyfs undir húð við eítílfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð

Klínísk verkun og öryggi af notkun MabThera stungulyfs undir húð við eítílfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð byggist á gögnum úr III. stigs klínískri rannsókn (SABRINA BO22334) hjá sjúklingum með hnútótt eítílfrumukrabbamein og rannsókn á stigi Ib til ákvörðunar og staðfestingar skammtastærðar (SparkThera BP22333) hjá sjúklingum með hnútótt eítílfrumukrabbamein. Niðurstöður úr BP22333-rannsókninni eru sýndar í kafla 5.2.

BO22334-rannsóknin (SABRINA)

Alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, opin III. stigs samanburðarrannsókn í tveimur hlutum, sem gerð var hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnútótt eítílfrumukrabbamein, til að ganga úr skugga um hvort lyfjahvarfasnið við gjöf lyfsins undir húð væri a.m.k. jafn gott og við gjöf lyfsins í bláæð og meta verkun og öryggi við gjöf MabThera stungulyfs undir húð ásamt CHOP eða CVP, borið saman við gjöf MabThera innrennslislyfs í bláæð ásamt CHOP eða CVP.

Markmiðið með fyrri hluta rannsóknarinnar var að ákvarða þann skammt af rítúxímabi sem gefa þurfti undir húð til að fá sambærileg lággildi þéttni lyfsins í sermi (C_{trough}) við gjöf undir húð og við gjöf í bláæð, þegar lyfið var gefið sem hluti innleiðslumeðferðar á 3 vikna fresti (sjá kafla 5.2). Í hluta 1 voru teknir inn áður ómeðhöndlaðir sjúklingar ($n=127$) með CD20-jákvætt hnútótt eítílfrumukrabbamein á stigi 1, 2 eða 3a.

Markmiðið með hluta 2 var að afla frekari gagna um verkun og öryggi við notkun rítúxímabs undir húð í samanburði við notkun rítúxímabs í æð, og var gefinn 1.400 mg skammtur undir húð eins og ákvarðað hafði verið í hluta 1. Áður ómeðhöndlaðir sjúklingar með CD20-jákvætt hnútótt eítílfrumukrabbamein á stigi 1, 2 eða 3a ($n=283$) voru teknir inn í hluta 2.

Heildarskipulag rannsóknarinnar var það sama í báðum hlutum hennar og var sjúklingum slembiraðað í eftirtalda meðferðarhópa:

- MabThera stungulyf undir húð ($n=205$): fyrsta meðferðarlota með MabThera innrennslislyfi í bláæð og síðan 7 meðferðarlotur með MabThera stungulyfi undir húð, ásamt allt að 8 meðferðarlotum af CHOP eða CVP krabbameinslyfjameðferð á 3 vikna fresti. MabThera innrennslislyf var notað í venjulegum skömmtum, 375 mg/m² líkamsyfirborðs. MabThera stungulyf undir húð var gefið í föstum 1400 mg skömmtum. Sjúklingar sem sýndu a.m.k. hlutasvörun fengu síðan viðhaldsmeðferð með MabThera stungulyfi undir húð á 8 vikna fresti í 24 mánuði.

- MabThera innrennslið í bláæð (n= 205): 8 meðferðarlotur með MabThera innrennsliði í bláæð ásamt allt að 8 meðferðarlotum af CHOP eða CVP krabbameinslyfjameðferð á 3 vikna fresti.

MabThera innrennslið var notað í venjulegum skömmtum, 375 mg/m² líkamsyfirborðs.

Sjúklingar sem sýndu a.m.k. hlutasvörun fengu síðan viðhaldsmeðferð með MabThera innrennsliði í bláæð á 8 vikna fresti í 24 mánuði.

Helstu niðurstöður varðandi verkun í sameiginlegri greiningu á gögnum frá 410 sjúklingum á stigum 1 og 2 í SABRINA-rannsókninni eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2 Niðurstöður varðandi verkun í SABRINA-rannsókninni (BO22334) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT))

		Sameinuð stig 1 & 2 N = 410	
		Rítúxímab í æð (n = 205)	Rítúxímab undir húð (n = 205)
Heildarsvörunarhlutfall (overall response rate, ORR)^a	Punkturmat	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% öryggismörk	[79,2%; 89,5%]	[78,7%; 89,1%]
Hlutfall fullkomins sjúkdómshlés (complete remission rate, CRR)^a	Punkturmat	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% öryggismörk	[25,4%; 38,6%]	[25,9%; 39,1%]
Lifun án versunar sjúkdóms (progression- free survival, PFS)^b	Hlutfall með tilvik	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,90 [0,64%; 1,26%]	

ORR – Heildarsvörunarhlutfall

CRR – Hlutfall fullkomins sjúkdómshlés

PFS – Lifun án versunar sjúkdóms (hlutfall með tilvik, versnun/bakslag sjúkdóms eða dauðsfall af einhverjum orsökum)

^a – við lok innleiðslumeðferðar

^b – við lokagreiningu (miðgildi lengdar eftirfylgni 58 mánuðir)

Könnunargreining sýndi að svörunarhlutföll hjá undirhópum sem skilgreindir voru eftir líkamsyfirborði, krabbameinslyfjameðferð og kyni voru ekki verulega frábrugðin því sem sást hjá heildarþýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT).

Ónæmingargeta

Gögn úr rannsóknum á MabThera stungulyfi til notkunar undir húð benda til þess að myndun mótefna gegn rítúxímabi eftir gjöf lyfsins undir húð sé sambærileg við það sem sést eftir gjöf lyfsins í bláæð. Í SABRINA rannsókninni (BO22334) var tíðni mótefna gegn rítúxímabi sem voru mynduð eða eflust sem afleiðing meðferðarinnar lítil og svipuð í hópnum sem fékk innrennslið í bláæð og í hópnum sem fékk stungulyf undir húð (1,9% borið saman við 2%). Tíðni mótefna gegn rHuPH20 sem voru mynduð eða eflust sem afleiðing meðferðarinnar var 8% í hópnum sem fékk innrennslið í bláæð en 15% í hópnum sem fékk stungulyf undir húð, en ekki mældust hlutleysandi mótefni hjá neinum þeirra sjúklinga sem reyndust hafa myndað mótefni gegn rHuPH20.

Heildarhlutfall sjúklinga sem mótefni gegn rHuPH20 fundust hjá hélst almennt stöðugt í báðum meðferðarhópum á eftirfylgnitímanum. Klínískt mikilvægi myndunar mótefna gegn rítúxímabi eða rHuPH20 eftir meðferð með MabThera stungulyfi til notkunar undir húð er ekki þekkt.

Ekki voru sjáanleg nein áhrif af mótefnum gegn rítúxímabi eða rHuPH20 á öryggi eða verkun.

Klínísk verkun og öryggi við notkun MabThera innrennslisþykknis, lausnar, við eítílfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð

Hnútótt eítílæxli

Upphafsmæðferð í samsetningu með krabbameinslyfjameðferð

Í opinni, slembiraðaðri rannsókn voru samtals 322 sjúklingar með hnútótt eítílfrumukrabbamein, sem höfðu ekki fengið meðferð áður valdir af handahófi til að fá annaðhvort CVP lyfjameðferð (cýklófosfamíð 750 mg/m², vinkristín 1,4 mg/m² eða allt að 2 mg á 1. degi og prednisólón 40 mg/m²/dag á 1.-5. degi) á þriggja vikna fresti í 8 meðferðarlotur eða MabThera 375 mg/m² ásamt CVP (R-CVP). MabThera var gefið á fyrsta degi hverrar meðferðarlotu. Alls fékk 321 sjúklingur (162 á R-CVP, 159 á CVP) meðferð og greiningu á verkun. Að miðgildi hafði verið fylgst með sjúklingunum í 53 mánuði. R-CVP leiddi til marktæks ávinnings samanborið við CVP hvað varðar aðalendapunkturinn, tíma fram að því að meðferð brást (27 mánuðir á móti 6,6 mánuðum, $p < 0,0001$, log-rank test). Hlutfall sjúklinga með æxlissvörun (CR, CRu, PR) var marktækt hærra ($p < 0,0001$ Chi-Square próf) hjá R-CVP hópnum (80,9 %) en hjá CVP hópnum (57,2 %). Meðferð með R-CVP lengdi marktækt tímann fram að sjúkdómsversnun (33,6 mánuðir) eða dauða (14,7 mánuðir) samanborið við CVP ($p < 0,0001$, log-rank próf). Miðgildis tímalengd svörunar var 37,7 mánuðir hjá R-CVP hópnum, en var 13,5 mánuðir hjá CVP hópnum ($p < 0,0001$, log-rank test).

Munurinn á meðferðarhópnum hvað varðar heildarlífun leiddi í ljós marktækan klínískan mun ($p=0,029$, log rank próf lagskipt af rannsóknarsetri): lífunarhlutfall eftir 53 mánuði var 80,9 % hjá sjúklingum í R-CVP hópnum samanborið við 71,1 % hjá sjúklingum í CVP hópnum.

Niðurstöður úr þremur öðrum slembiröðuðum rannsóknum þar sem MabThera var notað ásamt annarri krabbameinslyfjameðferðaráætlun en CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón-alfa) hafa einnig leitt í ljós marktæka framför hvað varðar svörunarhlutfall, tímaháðar breytur og heildarlífun. Í töflu 3 er yfirlit yfir helstu niðurstöður úr öllum rannsóknum fjórum.

Tafla 3 Yfirlit yfir helstu niðurstöður úr fjórum III. stigs, slembiröðuðum rannsóknum þar sem metinn var ávinningur af MabThera með mismunandi krabbameinslyfjameðferðaráætlunum við hnútóttu eítílfrumukrabbameini

Rannsókn	Meðferð, n	Miðgildis eftirfylgni (FU), mánuðir	Heildarsvörunar-hlutfall (ORR), %	Fullkomi n svörun (CR)	Miðgildis TTF/PFS/EF S, mánuðir	Hlutfall OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Miðgildis TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 mánuðir 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Miðgildis TTF: 2,6 ár Náðist ekki p < 0,001	18 mánuðir 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Miðgildis PFS: 28,8 Náðist ekki p < 0,0001	48 mánuðir 74 87 p = 0,009 6
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Miðgildis EFS: 36 Náðist ekki p < 0,0001	42 mánuðir 84 91 p = 0,029

EFS – Lífun án aukaverkana

TTP – Tími fram að versnun sjúkdóms eða dauða (Time to progression or death)

PFS – Lífun án sjúkdómsversnunar (Progression-Free Survival)

TTF – Tími fram að því að meðferð brást (Time to Treatment Failure)

OS – Hlutfall lífunar þegar greiningar voru gerðar

Viðhaldsmeðferð

Áður ómeðhöndlað hnútótt eítílfrumukrabbamein

Í framvirkri, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, III. stigs rannsókn fengu 1193 sjúklingar með áður ómeðhöndlað langt gengið hnútótt eítílfrumukrabbamein innleiðslumeðferð með R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eða R-FCM (n=44), að vali rannsakandans. Alls svöruðu 1078 sjúklingar innleiðslumeðferð og var 1018 þeirra slembiræðið til að annaðhvort fá MabThera viðhaldsmeðferð (n=505) eða fylgst væri með þeim án frekari meðferðar (n=513). Meðferðarhóparnir tveir voru mjög áþekkir með tilliti til ástands við upphaf rannsóknar og sjúkdómsstigs. MabThera viðhaldsmeðferð fólst í einu innrennsli MabThera, 375 mg/m² líkamsyfirborðs, á 2 mánaða fresti fram að versnun sjúkdóms eða að hámarki í tvö ár.

Fyrirfram skilgreind frumgreining var gerð eftir eftirfylgni að miðgildislengd í 25 mánuði frá slembiröðun, en þá hafði MabThera viðhaldsmeðferð valdið klínískt mikilvægri og tölfræðilega

marktækri breytingu til hins betra varðandi aðalendapunkturinn lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt mati rannsakanda, borið saman við sjúklinga með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumukrabbamein sem fylgst var með án frekari meðferðar (tafla 4).

Í frumgreiningunni sást einnig marktækur ávinningur MabThera viðhaldsmeðferð varðandi aukamælibreytnar lifun án aukaverkana (EFS), tíma fram að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini (time to next anti-lymphoma treatment, TNLT), tíma fram að næstu krabbameinslyfjameðferð (time to next chemotherapy, TNCT) og heildarsvörunarhlutfall (ORR) (tafla 4).

Gögn úr framlengdri eftirfylgni sjúklinga í rannsókninni (miðgildislengd 9 ár) staðfestu langtímaávinning af viðhaldsmeðferð með MabThera varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, lifun án aukaverkana, tíma fram að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini og tíma fram að næstu krabbameinslyfjameðferð (tafla 4).

Tafla 4 Yfirlit yfir niðurstöður frumgreiningar samkvæmt rannsóknaráætlun og eftir eftirfylgni sem var 9 ár að miðgildislengd (lokagreining) varðandi virkni viðhaldsmeðferðar með MabThera, borið saman við að fylgjast með sjúklingum

	Frumgreining (miðgildislengd eftirfylgni: 25 mánuðir)		Lokagreining (miðgildislengd eftirfylgni: 9,0 ár)	
	Fylgst með N=513	MabThera N=505	Fylgst með N=513	MabThera N=505
Aðalmælibreyta fyrir virkni Lifun án versnunar (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR <0,0001 0,50 (0,39; 0,64) 50%	4,06 ár	10,49 ár <0,0001 0,61 (0,52; 0,73) 39%
Viðbótarmælibreytur fyrir virkni Heildarlifun (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR 0,7246 0,89 (0,45; 1,74) 11%	NR	NR 0,7948 1,04 (0,77; 1,40) -6%
Lifun án aukaverkana (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	38 mánuðir	NR <0,0001 0,54 (0,43; 0,69) 46%	4,04 ár	9,25 ár <0,0001 0,64 (0,54; 0,76) 36%
TNLT (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR 0,0003 0,61 (0,46; 0,80) 39%	6,11 ár	NR <0,0001 0,66 (0,55; 0,78) 34%
TNCT (miðgildi) log-rank p-gildi áhættuhlutfall (95% öryggismörk) áhættuminnkun	NR	NR 0,0011 0,60 (0,44; 0,82) 40%	9,32 ár	NR 0,0004 0,71 (0,59; 0,86) 39%
Heildarsvörunarhlutfall* kí-kvaðrat p-gildi líkindahlutfall (95% öryggismörk)	55%	74% <0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	61%	79% <0,0001 2,43 (1,84; 3,22)
Hlutfall algerrar svörunar (CR/CRu)* kí-kvaðrat p-gildi hlutfallslegar líkur (95% öryggismörk)	48%	67% <0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	53%	72% <0,0001 2,34 (1,80; 3,03)

* við lok viðhaldsmeðferðar/eftirfylgni; Niðurstöður lokagreiningar byggðust á eftirfylgni sem var 73 mánuðir að miðgildislengd.

NR: náðist ekki áður en klínískt gagnasnið var tekið, TNCT: tími fram að næstu krabbameinslyfjameðferð; TNLT: tími fram að næstu meðferð við eitilfrumukrabbameini.

MabThera viðhaldsmeðferð veitti samræmdan ávinning í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sjúklinga sem rannsakaðir voru, hvort sem þeir voru aðgreindir eftir kyni (karlkyns, kvenkyns), aldri (<60 ára, ≥ 60 ára), FLIPI stigun (<=1, 2 eða >=3) eða innleiðslumeðferð (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) og óháð því hversu vel þeir svöruðu innleiðslumeðferð (alger svörun (CR), óviss alger svörun (CRu) eða hlutasvörun (PR)). Greining til könnunar á ávinningi af viðhaldsmeðferð sýndi minni áhrif hjá eldri sjúklingum (> 70 ára að aldri), en fjöldi í úrtaki var lítill.

Endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein

Í framvirkri, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, III. stigs rannsókn var 465 sjúklingum með endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein slembiraðað í fyrsta áfanga að innleiðslumeðferð með CHOP (cýklófosfamíð, doxórúbicín, vínkristín, prednisólón; n=231) eða MabThera auk CHOP (R-CHOP; n=234). Gott jafnvægi var milli meðferðarhópanna hvað varðaði grunneinkenni og sjúkdómsstig. Samtals 334 sjúklingum sem fengu fullt eða nokkurt sjúkdómshlé (remission) eftir innleiðslumeðferð var slembiraðað í annan áfanga í MabThera viðhaldsmeðferð (n=167) eða eftirlitshóp (n=167). MabThera viðhaldsmeðferð fólst í einu innrennsli af MabThera sem nam 375 mg/m² líkamsyfirborðs á 3 mánaða fresti fram að sjúkdómsversnun eða að hámarki í tvö ár.

Endanleg greining á verkun tók til allra sjúklinga sem slembiraðað hafði verið í báða hluta rannsóknarinnar. Eftir miðgildis eftirlitstíma sem nam 31 mánuði hjá sjúklingum sem slembiraðað hafði verið í innleiðslustigið, bætti R-CHOP marktækt árangur hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hnútótt eitilfrumukrabbamein samanborið við CHOP (sjá töflu 5).

Tafla 5 Innleiðslustig: Yfirlit yfir verkunarniðurstöður CHOP á móti R-CHOP (31 mánaðar miðgildiseftirlitstími)

	CHOP	R-CHOP	p-gildi	Áhættuminnkun ¹⁾
Aðalverkun				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Mat var reiknað út frá áhættuhlutfalli

²⁾ Síðasta æxlissvörun skv. mati rannsóknaraðila. „Aðal“ tölfraðiprófun á „svörun“ var próf á tilhneigingu (trend test) hjá CR gagnvart PR gagnvart engri svörun (p < 0,0001)
Skammstafanir: NA (not available), ekki fáanleg; ORR (overall response rate), heildarsvörunarhlutfall; CR (complete response), full svörun; PR (partial response), hlutasvörun

Hvað varðar sjúklinga sem var slembiraðað á viðhaldsstig rannsóknarinnar var miðgildiseftirlitstími 28 mánuðir frá því að slembiraðað var í viðhaldsmeðferð. Viðhaldsmeðferð með MabThera leiddi til klínískt mikilvægrar og tölfraðilega marktækrar bætingar á aðalendapunkti, lifun fram að versnun (tímanum frá því að slembiraðað var í viðhaldsmeðferð til endurkomu, sjúkdómsversnunar eða dauða), samanborið við þann hóp sem einungis sætti eftirliti (p<0,0001 log-rank test). Miðgildislifun fram að versnun var 42,2 mánuðir hjá MabThera viðhaldshópnum samanborið við 14,3 mánuði hjá eftirlitshópnum. Ef beitt er cox aðhvarfsgreiningu (cox regression analysis) minnkaði hættan á að verða fyrir sjúkdómsversnun eða dauða um 61 % með MabThera viðhaldsmeðferð samanborið við eftirlitshóp (95 % öryggisbil; 45 %-72 %). Samkvæmt mati Kaplan-Meier um lifun fram að versnun var hlutfallið eftir 12 mánuði 78 % hjá MabThera viðhaldshópnum á móti 57 % hjá eftirlitshópnum. Greining á heildarlifun staðfesti marktækan ávinning MabThera viðhaldsmeðferðar fram yfir eftirlit (p=0,0039 log-rank test). Með MabThera viðhaldsmeðferð minnkaði hætta á dauða um 56 % (95 % öryggisbil; 22 %-75 %).

Tafla 6 Viðhaldsstig: Yfirlit yfir verkunarniðurstöður MabThera samanborið við eftirlitshóp (28 mánaða miðgildiseftirlitstími)

Verkunarviðmiðun	Kaplan-Meier mat á miðgildistíma fram að atburði (Mánuðir)			Áhættu-minnkun
	Eftirlitshópur (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p gildi	
Lifun fram að versnun	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Heildarlifun	NR	NR	0,0039	56 %
Tími fram að nýrri meðferð á eitilfrumukrabbameini	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Lifun án sjúkdóms ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Greining á undirhóp				
Lifun fram að versnun				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR (full svörun)	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR (hlutasvörun)	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
Heildarlifun				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: náðist ekki;^a: Á aðeins við um sjúklinga sem náðu fullri svörun (CR)

Ávinningur af MabThera viðhaldsmeðferð var staðfestur í öllum undirhópum sem greindir voru, hver svo sem innleiðslumeðferðin var (CHOP eða R-CHOP) eða hversu góð svörun sem fékkst úr innleiðslumeðferð (CR eða PR) (tafla 6). MabThera viðhaldsmeðferð lengdi marktækt miðgildislifun fram að versnun hjá sjúklingum sem svöruðu CHOP innleiðslumeðferð (miðgildis lifun fram að versnun 37,5 mánuðir á móti 11,6 mánuðum, $p < 0,0001$) sem og hjá þeim sem svöruðu R-CHOP innleiðslumeðferð (miðgildis lifun fram að versnun 51,9 mánuðir á móti 22,1 mánuði, $p = 0,0071$). Þótt undirhópar væru litlir, veitti MabThera viðhaldsmeðferð marktækan ávinning hvað varðar heildarlifun, bæði hjá sjúklingum sem svöruðu CHOP meðferð og þeim sem svöruðu R-CHOP meðferð, þótt þörf sé fyrir lengri eftirfylgni til að staðfesta þessa athugun.

Dreift, stórfrumu B eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn fengu samtals 399 áður ómeðhöndlaðir aldraðir sjúklingar (aldur 60 til 80 ára) með dreift, stórfrumu B eitilfrumukrabbamein, hefðbundna CHOP krabbameinslyfjameðferð (cýklófosfamíð 750 mg/m², doxórúbicín 50 mg/m², vínkristín 1,4 mg/m² að hámarki 2 mg á 1. degi, og prednisón 40 mg/m²/dag á 1.-5. degi) á 3 vikna fresti í átta lotum, eða MabThera 375 mg/m² ásamt CHOP (R-CHOP). MabThera var gefið á fyrsta degi meðferðarlotunnar.

Endanleg greining á verkun náði til allra sjúklinga í slembiúrtaki (197 CHOP, 202 R-CHOP) og tók eftirfylgni að miðgildi um 31 mánuð. Gott jafnvægi var milli meðferðarhópanna tveggja hvað varðaði sjúkdómseinkenni við grunnlínu og á hvaða stigi sjúkdómurinn var. Í lokagreiningu var staðfest að með R-CHOP meðferð fékkst klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur ávinningur hvað varðar lengd lifunar án áfalla (aðalmælikvarðinn á verkun, þar sem áföll voru dauði, bakslag eða framsækni eitilæxlis eða að ný eitilæxlismeðferð væri hafin) ($p = 0,0001$). Kaplan Meier mat á miðgildislengd á áfallalausri lifun var 35 mánuðir í R-CHOP hópnum samanborið við 13 mánuði hjá CHOP hópnum sem þýðir minnkaða áhættu um 41 %. Eftir 24 mánuði var mat á heildarlifun 68,2 % í R-CHOP hópnum miðað við 57,4% í CHOP hópnum. Síðari greining á lengd lifunar, þar sem miðgildislengd

eftirfylgni var 60 mánuðir, staðfesti ávinning af R-CHOP fram yfir CHOP meðferð ($p=0,0071$) og kom þar fram að áhætta minnkaði um 32 %.

Greining á öllum aukaviðmiðunum (svörunarhlutfall, lifun án versnunar, lifun án sjúkdóms, tímalengd svörunar) staðfesti meðferðaráhrif R-CHOP samanborið við CHOP. Heildarsvörunarhlutfall eftir 8. lotu voru 76,2 % hjá R-CHOP hópnum og 62,4 % hjá CHOP hópnum ($p=0,0028$). Hættan á að sjúkdómurinn versnaði minnkaði um 46 % og hættan á bakslagi um 51 %. Hjá öllum undirhópum sjúklinga (kyn, aldur, áhættustuðull eftir aldri (IPI, International Prognostic Index), Ann Arbor stig, ECOG, $\beta 2$ míkroglóbúlín, LDH, albúmín, B-einkenni, umfangsmikill sjúkdómur („bulky“), sjúkdómur utan eitla (extranodal), sjúkdómur í beinmerg) var áhættuhlutfall lifunar án áfalla og heildarlifunar (R-CHOP borið saman við CHOP) undir 0,83 og 0,95 fyrir hvorn þátt um sig. R-CHOP tengdist betri árangri bæði hjá sjúklingum í mikilli og lítilli hættu samkvæmt IPI eftir aldri.

Klínískar rannsóknarniðurstöður

Hjá þeim 67 sjúklingum þar sem HAMA-mótefni voru metin varð ekki vart við neinar svaranir. Hjá þeim 356 sjúklingum þar sem metið var mótefni gegn lyfinu (ADA) var 1,1 % (4 sjúklingar) jákvætt.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rítúxímab hjá öllum undirhópum barna við hnútóttu eitilfrumukrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lyfjahvörf rítúxímabs eftir gjöf stakra skammta af MabThera stungulyfi undir húð sem námu 375 mg/m², 625 mg/m² og 800 mg/m² voru borin saman við lyfjahvörf eftir gjöf MabThera innrennslislyfs í bláæð, 375 mg/m² hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein. Frásog rítúxímabs eftir gjöf undir húð er hægt og næst hámarksþéttni u.þ.b. 3 dögum eftir gjöf lyfsins. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum var algert aðgengi lyfsins metið 71%. Útsetning fyrir rítúxímabi jókst skammtaháð á skammtabilinu 375 mg/m² til 800 mg/m² undir húð. Lyfjahvarfabreytur svo sem úthreinsun, dreifingarrúmmál og helmingunartími brotthvarfs voru sambærilegar fyrir bæði lyfjaform.

BP22333-rannsóknin (SparkThera)

Rannsókn í tveimur hlutum á stigi Ib til að kanna lyfjahvörf, öryggi og þolun MabThera stungulyfs undir húð hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein, sem hluti af viðhaldsmeðferð. Í hluta 2 var MabThera stungulyf til notkunar undir húð gefið í föstum 1400 mg skömmtum með inndælingu undir húð meðan á viðhaldsmeðferð stóð, eftir að sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein, sem áður höfðu svarað meðferð með MabThera innrennslislyfi í bláæð, hafði verið gefin a.m.k. ein lota af MabThera innrennslislyfi.

Samanburður á spáðu miðgildi hámarksþéttni (C_{max}) MabThera eftir gjöf undir húð eða í bláæð er tekinn saman í töflu 7.

Tafla 7: BP22333-rannsóknin (SparkThera): Frásög – samanburður á lyfjahvarfabreytum fyrir MabThera stungulyf undir húð og MabThera innrennslislyf í bláæð

	MabThera undir húð	MabThera í bláæð
Spáð miðgildi C_{max} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Spáð miðgildi C_{max} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Miðgildi T_{max} við gjöf MabThera undir húð var u.þ.b. 3 dagar, en við gjöf lyfsins í bláæð náðist T_{max} við lok innrennslisins eða nálægt því.

BO22334-rannsóknin (SABRINA)

Áður ómeðhöndluðum sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein var gefið MabThera stungulyf undir húð í föstum 1400 mg skömmtum á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlötu meðan á innleiðslumeðferð stóð, eftir að fyrsta meðferðarlota hafði verið gefin með MabThera innrennslislyfi í bláæð, ásamt krabbameinslyfjameðferð. Hámarksþétni (C_{max}) rítúxímabs í sermi í lotu 7 var svipuð hjá meðferðarhópnum og var margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%) 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð (IV), en 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð (SC), sem gaf margfeldismeðaltalshlutfallið ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) 0,941 (90% öryggismörk: 0,872; 1,015).

Dreifing/Brotthvarf

Margfeldismeðaltal lággildis þétni (C_{trough}) og margfeldismeðaltal svæðis undir þétniferli ($AUC\tau$) í BP22333 og BO22334-rannsóknunum eru tekin saman í töflu 8.

Tafla 8: Dreifing/Brotthvarf - samanburður á lyfjahvarfabreytum fyrir MabThera stungulyf undir húð og MabThera innrennslislyf í bláæð

BP22333-rannsóknin (SparkThera)				
	Margfeldismeðaltal C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Margfeldismeðaltal C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Margfeldismeðaltal $AUC\tau$ lota 2 (q2m) $\mu\text{g.dag/ml}$	Margfeldismeðaltal $AUC\tau$ lota 2 (q3m) $\mu\text{g.dag/ml}$
MabThera undir húð	32,2	12,1	5430	5320
MabThera í bláæð	25,9	10,9	4012	3947
BO22334-rannsóknin (SABRINA)				
	Margfeldismeðaltal C_{trough} gilda fyrir skammt í lotu 8 $\mu\text{g/ml}$		Margfeldismeðaltal AUC gilda í lotu 7 $\mu\text{g.dag/ml}$	
MabThera undir húð	134,6		3778	
MabThera í bláæð	83,1		2734	

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 403 sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein, sem fengu MabThera undir húð og/eða eitt eða fleiri innrennsli MabThera í bláæð sem einlyfjameðferð eða ásamt krabbameinslyfjameðferð, var mat á ósértækri úthreinsun (nonspecific clearance, CL_1) fyrir þýðið 0,194 l/dag, mat á upphaflegri sértækri úthreinsun (initial specific clearance, CL_2) fyrir þýðið sem líklega væri af völdum B-frumna eða æxlisálags (tumour burden) 0,535 l/dag og dreifingarrúmmál innhólfs (central compartment volume of distribution, V_1) 4,37 l/dag. Metið miðgildi endanlegs helmingunartíma brotthvarfs MabThera stungulyfs sem gefið var undir húð var 29,7 dagar (bil: 9,9 til 91,2 dagar). Greiningargögnin innihéldu 6.003 magngreinanleg sýni frá 403 sjúklingum sem fengu

rítúxímab undir húð og/eða í bláæð í rannsóknunum BP22333 (3.736 sýni frá 277 sjúklingum) og BO22334 (2.267 sýni frá 126 sjúklingum). Tuttugu og níu (0,48%) mælingar eftir gjöf skammts (allar úr BP22333-rannsókninni) voru undir magngreiningarmörkum. Ekki vantaði gildi fyrir neinar skýribreytur (covariates) nema fjölda B-frumna við upphaf rannsóknarinnar. Æxlisálag við upphaf rannsóknar var einungis tiltækt fyrir BO22334-rannsóknina.

Sérstakir sjúklingahópar

Í klínísku rannsókninni BO22334 sáust tengsl milli líkamsstærðar og hlutfalls milli útsetningar við 1400 mg af rítúxímabi í þriðju hverri viku undir húð og útsetningar við 375 mg/m² af rítúxímabi þriðju hverri viku í bláæð í lotu 7, og var hlutfall milli lágmarksþéttni (C_{trough}) 2,29 hjá sjúklingum með lítið líkamsyfirborð, 1,31 hjá sjúklingum með miðlungi mikið líkamsyfirborð og 1,41 hjá sjúklingum með mikið líkamsyfirborð (lítið líkamsyfirborð $\square$ 1,70 m²; 1,70 m² < miðlungi mikið líkamsyfirborð < 1,90 m²; mikið líkamsyfirborð $\square$ 1,90 m²). Samsvarandi AUC_τ-hlutföll voru 1,66, 1,17 og 1,32.

Engar vísbendingar sáust um klínískt mikilvægt samhengi milli aldurs eða kyns og lyfjahvarfa rítúxímabs.

Mótefni gegn rítúxímabi sáust aðeins hjá 13 sjúklingum og leiddu þau ekki til neinnar klínískt mikilvægrar aukningar á úthreinsun við jafnvægi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á að rítúxímab er mjög sértækt fyrir CD20 mótefnavakann á B frumum. Í rannsóknum á eituráhrifum hjá cynomolgus öpum hefur ekki verið sýnt fram á önnur áhrif en þá lyfjafræðilegu fækkun á B frumum í blóði og eitilvef sem búast mátti við.

Rannsóknir á eituráhrifum á þroska voru gerðar á cynomolgus öpum við skammta sem námu allt að 100 mg/kg (meðferð á 20.-50. degi meðgöngu) og komu ekki fram neinar vísbendingar um skaðleg áhrif á fóstur vegna rítúxímabs. Þó varð vart við skammtaháða, lyfjafræðilega fækkun á B frumum í eitlum fóstranna. Hún var viðvarandi eftir burð og fylgdi henni lækkun á IgG gildum í nýbornum dýrum sem höfðu orðið fyrir áhrifum. Fjöldi B frumna varð aftur eðlilegur í þessum dýrum innan 6 mánaða frá burði og skertu ekki ónæmingarviðbrögð.

Hefðbundnar prófanir til að rannsaka stökkbreytingaráhrif hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar prófanir eiga ekki við fyrir þessa sameind. Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á dýrum til að ganga úr skugga um krabbameinsvaldandi möguleika rítúxímabs.

Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á áhrifum rítúxímabs eða rHuPH20 á frjósemi. Í rannsóknum á almennum eituráhrifum hjá cynomolgus öpum komu ekki fram nein skaðleg áhrif á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri. Ekki var heldur sýnt fram á að rHuPH20 hefði áhrif á gæði sæðis.

Í rannsóknum á þroskun fósturvísa og fóstura hjá músum olli rHuPH20 minnkaðri fósturþyngd og skertri hreiðrun (implantation) við almenna útsetningu sem var meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum.

Engar vísbendingar liggja fyrir um vansköpun vegna almennrar útsetningar fyrir rHuPH20.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýalúrónídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (recombinant human hyaluronidase, rHuPH20)

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat

α,α -trehalósa tvíhýdrat

L-metionín

Pólýsorbit 80 (E433)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli MabThera stungulyfs til notkunar undir húð og sprautuhluta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati, sprautunála úr ryðfríu stáli eða tappa úr pólýetýleni fyrir Luer-stúta.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár

Rofið hettuglas

Þegar MabThera stungulyf til notkunar undir húð hefur verið dregið upp í sprautu úr hettuglasi er það eðlis- og efnafræðilega stöðugt í 48 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við 30°C í daufri dagsbirtu.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lausnin er ekki notuð strax skal útbúa hana við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður. Geymslutímar og geymsluskilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ólituð hettuglös úr gleri af tegund I með bútýl gúmmítappa með álhettu og bleikum plastflipa, sem innihalda 1400 mg/11,7 ml af rítúxímabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

MabThera kemur í sæfðum, einnota hettuglösum án rotvarnarefna og pýrógena. Nota á sæfða sprautunál og sprautu til að útbúa MabThera. Á hettuglösunum er límmiði þar sem styrkur, íkomuleið og ábending eru tilgreind. Fyrir notkun á að fjarlægja þennan límmiða af hettuglasinu og líma hann á sprautuna. Við förgun á sprautum og öðrum beittum hlutum á að fylgja eftirtöldum leiðbeiningum til hins ítrasta:

- Aldrei á að endurnota nálar eða sprautur
- Setja á allar notaðar nálar og sprautur í þar til gerð nálarheld ílát til förgunar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/067/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júní 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/en>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

MabThera 1600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 120 mg af rítúxímab.

Hvert hettuglas inniheldur 1600 mg/13,4 ml af rítúxímab.

Rítúxímab er einstofna músa/manna mótefni, framleitt með erfðatækni úr vefjum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna (chimeric), þ.e. glýkósýlerað immúnóglóbúlín samsett úr manna IgG1 óbreytilegu svæði og breytilegu svæði með röðum af músa léttum-keðjum og þungum-keðjum. Mótefnið er framleitt í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) og hreinsað með sækiskiljun (affinity chromatography) og jónaskiptum, þar á meðal með sértæku veirudrápi og brotnámi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða ópallitaður, litlaus eða gulleitur vökvi með pH 5,2 – 5,8 og osmólstyrk 300 – 400 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MabThera er ætlað til notkunar ásamt krabbameinslyfjum til meðferðar fullorðinna sjúklinga við áður ómeðhöndluðu langvinnu eítílfrumuhvítblæði sem hefur tekið sig upp á ný eða svarar ekki meðferð. Eingöngu liggja fyrir takmörkuð gögn um öryggi og verkun hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með einstofna mótefnum, þ.m.t. MabThera, og sjúklingum sem ekki hafa svarað fyrri meðferð með MabThera ásamt krabbameinslyfjum.

Sjá frekari upplýsingar í kafla 5.1

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á MabThera í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er við hendina og undir nánu eftirliti reynds læknis eða hjúkrunarfræðings (sjá kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf sem samanstendur af hitalækkandi lyfi og andhistamíni, t.d. parasetamól og dífenhýdramín, á alltaf að gefa fyrir hverja lyfjagjöf af MabThera.

Hafa ætti í huga lyfjaforgjöf með sykursterum ef MabThera er ekki gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur sykurtera.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af MabThera stungulyfi handa fullorðnum sjúklingum er fastur 1.600 mg skammtur sem dælt er undir húð, óháð líkamsyfirborði sjúklingsins.

Áður en byrjað er að nota MabThera stungulyf undir húð þurfa allir sjúklingar að fá fullan skammt af MabThera innrennslislyfi með innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.4).

Ef ekki er unnt að gefa sjúklingi fullan skammt af MabThera innrennslislyfi áður en skipt er yfir í stungulyf á að halda áfram að gefa honum lotur af MabThera innrennslislyfi þar til tekst að gefa honum fullan skammt með innrennsli. Því er ekki hægt að skipta yfir í MabThera stungulyf undir húð fyrr en við aðra meðferðarlotu eða síðar.

Mikilvægt er að aðgæta merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingum sé gefið rétt lyfjaform (lyf til notkunar í bláæð eða stungulyf til notkunar undir húð) og styrkleika, samkvæmt ávísun.

MabThera stungulyf undir húð er ekki ætlað til notkunar í bláæð og má aðeins gefa með inndælingu undir húð. 1.600 mg styrkleikinn er eingöngu ætlaður til notkunar undir húð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði.

Ráðlagt er að veita sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði fyrirbyggjandi meðferð með nægjanlegri vökvagjöf og lyfjum sem hamla myndun þvagsýru og á að hefja hana 48 klukkustundum fyrir upphaf meðferðar til að draga úr hættu á æxlislysuheilkenni. Ráðlagt er að gefa sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og eitilfrumufjölda $>25 \times 10^9/l$ 100 mg af prednisón/prednisólón í æð stuttu fyrir gjöf MabThera til að draga úr tíðni og alvarleika bráðra innrennslisviðbragða og/eða cýtókínlosunarheilkennis.

Ráðlagður skammtur af MabThera ásamt krabbameinslyfjum hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir og þar sem sjúkdómurinn hefur tekið sig upp á ný eða svarar ekki meðferð er: MabThera í bláæð, 375 mg/m² líkamsyfirborðs, sem gefið er á degi 0 í fyrstu meðferðarlotu og fylgt eftir með MabThera stungulyfi undir húð, sem gefið er í föstum 1.600 mg skömmtum í hverri lotu, á degi 1 í hverri síðari lotu (alls í 6 lotur).

Gefa á krabbameinslyfin eftir að MabThera er gefið.

Skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af MabThera. Þegar MabThera er gefið ásamt krabbameinslyfjum á að minnka skammta af krabbameinslyfjunum með venjubundnum hætti (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun MabThera hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri).

Lyfjagjöf

Inndæling undir húð:

Eingöngu á að gefa MabThera 1.600 mg stungulyf með inndælingu undir húð á u.þ.b. 7 mínútum. Ekki á að festa nálina við sprautuna fyrr en rétt áður en lyfið er gefið, til að koma í veg fyrir að hún stíflist.

Dæla á MabThera stungulyfi undir húð á kviðvegg, en þó má ekki dæla lyfinu inn á svæðum þar sem húðin er rauð, marín, aum viðkomu eða hörð, eða í fæðingarbletti eða ör.

Engin gögn liggja fyrir um inndælingu á öðrum svæðum líkamans og á því að einskorða inndælingar við kviðvegg.

Meðan á meðferðarlotu með MabThera stungulyfi stendur á helst að gefa önnur stungulyf til inndælingar undir húð á öðrum svæðum líkamans.

Ef gera þarf hlé á inndælingu er hægt að halda henni áfram á sama stað, en ef það hentar betur má halda inndælingunni áfram á öðrum stungustað.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða próteinum úr músunum, hyaluronidasa eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virk, alvarleg sýking (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Upplýsingarnar í kafla 4.4 eiga við notkun MabThera stungulyfs undir húð við samþykktum ábendingum, *Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð* (1.400 mg styrkleikinn) og *langvinnt eitilfrumuhvítblæði* (1.600 mg styrkleikinn). Upplýsingar sem eiga við aðrar ábendingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir MabThera innrennsli/slyf til notkunar í bláæð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Notkun MabThera gæti tengst aukinni áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML). Fylgjast skal reglulega með nýjum eða versnandi einkennum frá taugakerfi sem gætu bent til PML. Ef grunur leikur á að um PML sé að ræða skal fresta frekari skammtagjöf þar til PML er útilokuð. Læknirinn skal meta sjúklinginn til að ákvarða hvort einkennin séu vísbendingar um starfstruflun í taugakerfi og ef svo er hvort einkennin bendi hugsanlega til PML. Íhuga skal að leita álits hjá sérfræðingi í taugasjúkdómum ef talin er ástæða til út frá klínískum einkennum.

Ef einhver vafi er fyrir hendi skal íhuga frekara mat, þar á meðal segulómsskoðun helst með skuggaefni, prófa fyrir JC veiru DNA í heila- og mænuvökva og að endurtaka taugafræðilegt mat.

Læknirinn skal einkum vera á varðbergi gagnvart einkennum sem benda til PML sem ekki er víst að sjúklingurinn taki eftir (t.d. vitsmunalegum, taugafræðilegum eða sálrænum einkennum). Einnig á að ráðleggja sjúklingum að láta maka sinn eða umönnunaraðila vita af meðferðinni þar sem þeir gætu orðið varir við einkenni sem sjúklingarnir verða ekki varir við.

Ef sjúklingur fær PML skal hætta notkun MabThera til frambúðar. Eftir að ónæmiskerfið hefur náð sér að nýju hjá ónæmisbældum sjúklingum með PML hafa komið fram tilvik þar sem sjúkdómurinn hefur staðið í stað eða komið fram bati. Ekki er enn ljóst hvort það að greina PML snemma og stöðva meðferð með MabThera geti leitt til þess að sjúkdómurinn standi í stað eða fari batnandi.

Viðbrögð tengd innrennsli/slyfjagjöf

MabThera tengist innrennslistengdum viðbrögðum, sem geta tengst losun cýtókína og/eða annarra boðefna. Klínískt getur verið erfitt að greina cýtókínlosunarheilkenni frá bráðum ofnæmisviðbrögðum.

Slíkum viðbrögðum, þ.m.t. cýtókínlosunarheilkenni, æxlissundrunar heilkenni og bráðaofnæmis- eða ofnæmisviðbrögð, er lýst hér fyrir neðan. Þau tengjast ekki sértækt íkomuleið MabThera og geta komið fram við notkun hvors lyfjaformsins sem er.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg innrennslistengd viðbrögð sem leitt hafa til dauða við notkun MabThera í bláæð eftir markaðssetningu lyfsins, og hafa þau komið fram frá 30 mínútum til 2 klukkustundum eftir að fyrsta innrennsli MabThera er hafið. Þau einkennast af áhrifum á lungu og meðal þeirra voru stundum hröð æxlissundrun og einkenni æxlissundrunar heilkennis, auk hita, hrolls, stirðleika, lágþrýstings, ofsakláða, ofsabjúgs og öðrum einkennum (sjá kafla 4.8).

Alvarlegt cytókínlosunarheilkenni lýsir sér með mikilli andnauð, sem oft fylgja berkjukrampar og súrefnisskortur, auk hita, hrolls, stirðleika, ofsakláða og ofsabjúgs. Þessu heilkenni geta tengst sum einkenni æxlissundrunar heilkennis, svo sem þvagsýrudreyri, hátt kalíum í blóði, lágt kalsíum í blóði, hátt fosfat í blóði, bráð nýrnabilun, hækkun ensímsins laktat dehydógenasa (LDH), auk bráðrar öndunarbílunar og dauða. Bráðri öndunarbílun geta fylgt millivefsíferð eða bjúgur í lungum sem sést á lungnamynd. Heilkennið kemur oft í ljós innan einnar eða tveggja klukkustunda frá því að fyrsta innrennsli hófst. Sjúklingar með sögu um skerta lungnastarfsemi eða þeir sem eru með æxlisíferð í lungum geta frekar átt á hættu að árangur verði lélegur og þarf að meðhöndla þá með aukinni varúð. Ef sjúklingar fá alvarlegt cytókínlosunarheilkenni, á að stöðva innrennsli tafarlaust (sjá kafla 4.2) og veita kröftuga einkenameðferð. Þar sem klínísk einkenni sem hjaðna í byrjun geta versnað síðar, á að fylgjast vel með þessum sjúklingum þar til æxlissundrunar heilkenni og lungnaíferð hafa hjaðnað eða verið útilokuð. Frekari meðferð sjúklinga eftir að einkenni og teikn hafa horfið að fullu hefur einstöku sinnum valdið því að alvarlegt cytókínlosunarheilkenni hefur komið fram aftur.

Sjúklinga með mikla æxlisbyrði eða með mikinn fjölda ($\geq 25 \times 10^9/l$) illkynja frumna í líkamanum, svo sem sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði, sem geta verið í meiri hættu á að fá sérstaklega alvarlegt cytókínlosunarheilkenni, á að meðhöndla mjög varlega. Fylgjast á gaumgæfilega með þessum sjúklingum meðan á fyrsta innrennsli stendur. Hafa á í huga að minnka innrennslisraða í fyrsta innrennsli hjá þessum sjúklingum eða gefa skiptan skammt í tvo daga í fyrstu meðferðarlotu og öðrum lotum eftir það ef eitilfrumufjöldi er enn $> 25 \times 10^9/l$.

Tilkynnt hefur verið um bráðafnæmi og önnur ofnæmisviðbrögð eftir að prótein hafa verið gefin sjúklingum í bláæð. Gagnstætt cytókínlosunarheilkenni koma raunveruleg ofnæmisviðbrögð yfirleitt fram á nokkrum mínútum frá því að innrennsli hefst. Lyf til meðferðar við ofnæmisviðbrögðum, t.d. adrenalín, andhistamín og sykurstera, á að hafa tilbúin til notkunar strax ef ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á gjöf MabThera stendur. Klínísk merki um bráðafnæmi geta líkst klínískum merkjum um cytókínlosunarheilkenni (sbr. lýsingu að framan). Sjaldnar hefur verið tilkynnt um viðbrögð sem tengd eru ofnæmi en þau sem tengjast cytókínlosun.

Aðrar aukaverkanir sem stundum hafa verið tilkynntar eru hjartadrep, gáttatif, lungnabjúgur og bráð afturkræf blóðflagnafæð.

Þar sem lágþrýstingur getur komið fram við gjöf MabThera ætti að íhuga að sleppa því að taka blóðþrýstingslækkandi lyf síðustu 12 klukkustundir fyrir gjöf MabThera.

Alls kyns aukaverkanir tengdar innrennsli hafa sést hjá 77% sjúklinga sem fengið hafa MabThera lyfjagjöf í bláæð (þar með talið cytókínlosunarheilkenni ásamt lágþrýstingi og berkjukrömpum hjá 10% sjúklinga), sjá kafla 4.8. Slík einkenni ganga venjulega til baka þegar MabThera innrennsli er stöðvað og gefin eru hitalækkandi lyf, andhistamínlyf og stundum súrefni, saltvatnslausn í bláæð eða berkjuvíkkandi lyf og sykurstera ef þörf krefur. Vísað er í cytókínlosunarheilkenni hér að framan varðandi alvarleg viðbrögð.

Viðbrögð tengd lyfjagjöf hafa komið fram hjá allt að 50% sjúklinga sem fengið hafa MabThera stungulyf til notkunar undir húð í klínískum rannsóknum. Viðbrögðin, sem komu fram innan 24 klukkustunda eftir inndælingu undir húð, voru einkum húðroði með kláða, útbrot og viðbrögð á stungustað, svo sem verkur, þroti og roði og voru þau yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg (stig 1 eða 2) og tímabundin (sjá kafla 4.8).

Staðbundin viðbrögð í húð voru mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu MabThera undir húð í klínískum rannsóknum. Meðal einkenna voru verkur, þroti, herslismyndun, blæðing, roði, kláði og

útbrot (sjá kafla 4.8). Sum staðbundin viðbrögð í húð komu fram meira en 24 klukkustundum eftir gjöf MabThera undir húð. Meirihluti þeirra staðbundnu viðbragða í húð sem sást eftir gjöf MabThera stungulyfs undir húð voru væg eða miðlungi alvarleg og gengu til baka án sérstakrar meðhöndlunar.

Áður en byrjað er að nota MabThera stungulyf undir húð þurfa allir sjúklingar að fá fullan skammt af MabThera innrennslislyfi með innrennsli í bláæð. Mestar líkur eru á að viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf komi fram við fyrstu meðferðarlotu. Ef meðferð er hafin með MabThera innrennsli eru betri tæk á að bregðast við viðbrögðum við lyfjagjöfinni með því að hægja á innrennslinu eða stöðva það.

Ef ekki er unnt að gefa sjúklingi fullan skammt af MabThera innrennslislyfi áður en skipt er yfir í stungulyf á að halda áfram að gefa honum lotur af MabThera innrennslislyfi þar til tekst að gefa honum fullan skammt með innrennsli. Því er ekki hægt að skipta yfir í MabThera stungulyf undir húð fyrr en við aðra meðferðarlotu eða síðar.

Eins og við á um gjöf lyfsins í bláæð á að gefa MabThera stungulyf undir húð í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er við hendina og undir nánu eftirliti reyns læknis eða hjúkrunarfræðings. Fyrir hvern skammt af MabThera stungulyfi undir húð á að gefa forlyfjagjöf sem samanstendur af hitalækkandi lyfi og andhistamíni. Einnig á að íhuga að gefa forlyfjagjöf með sykursterum.

Fylgjast á með sjúklingum í a.m.k. 15 mínútur eftir gjöf MabThera undir húð. Hugsanlega er rétt að fylgjast lengur með sjúklingum í aukinni hættu á ofnæmisviðbrögðum.

Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækni sinn ef einkenni sem benda til alvarlegs ofnæmis eða cýtókínlosunarheilkennis koma fram einhvern tímann eftir gjöf lyfsins.

Hjartakvillar

Hjartaöng, hjartsláttartruflanir svo sem gáttaflökt og -tif, hjartabilun og/eða hjartadrep hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu MabThera. Því á að fylgjast vel með sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm og/eða eru í krabbameinslyfjameðferð sem hefur eituráhrif á hjarta.

Blóðfræðileg eituráhrif

Þótt MabThera sé ekki mergbælandi sem einlyfjameðferð, á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með daufkyrninga $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjölda $< 75 \times 10^9/l$, þar sem klínísk reynsla hjá þessum sjúklingahópi er takmörkuð. MabThera til notkunar í bláæð hefur verið notað hjá 21 sjúklingi sem fór í eigin (autologous) beinmergsígræðslu og öðrum áhættuhópum sem ætla má að hafi skerta beinmergsstarfsemi án þess að það ylli eituráhrifum á beinmerg.

Gera ætti reglulega heildarblóðkornatalningu, þar með talda daufkyrninga- og blóðflagnatalningu, meðan á meðferð með MabThera stendur.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar, þar með talin dauðsföll, geta átt sér stað meðan á MabThera meðferð stendur (sjá kafla 4.8). MabThera á ekki að gefa sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu (t.d. berklar, blóðsýking og tækifærissýkingar, sjá kafla 4.3).

Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun MabThera hjá sjúklingum með sögu um endurtekna eða langvinnar sýkingar eða undirliggjandi ástand sem getur gert sjúklinga enn móttækilegri fyrir alvarlegri sýkingu (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli af endurkomu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fengu MabThera til notkunar í bláæð, að meðtöldum svæsum tilfellum lifrabólgu sem reyndust banvæn. Flestir þessara sjúklinga fengu einnig frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Takmarkaðar upplýsingar úr einni rannsókn hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði þar sem sjúkdómurinn hefur tekið sig upp á ný eða svarar ekki meðferð benda til þess að meðferð með MabThera geti einnig valdið versnun afleiðinga frumkominna sýkinga af völdum lifrabólgu B veiru. Gera á kembileit að lifrabólgu B

veiru (HBV) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með MabThera hefst. Hún á að lágmarki að greina yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veiru (HBsAg) og mótefni gegn kjarnamótefnavaka lifrabólgu B veiru (HBcAb). Auk þeirra má greina aðra viðeigandi lífvísa, samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Sjúklingar með virka lifrabólgu B mega ekki fá meðferð með MabThera. Sjúklingar með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B (annaðhvort HBsAg eða HBcAb) eiga að ráðfæra sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð hefst og þarf að fylgjast með þeim og meðhöndla þá með venjubundnum hætti til að forðast endurvirkjun lifrabólgu B.

Eftir markaðsetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) við notkun MabThera til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (sjá kafla 4.8). Stærsti hluti sjúklinganna fékk rítúxímab ásamt annarri lyfjameðferð eða sem hluta af blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Tilkynnt hefur verið um mengis- og heilabólgu af völdum enteróveira, þ.m.t. banvæn tilvik, eftir notkun rítúxímabs.

Falskar neikvæðar niðurstöður sermisprófa fyrir sýkingar

Vegna hættu á fólkskum neikvæðum niðurstöðum sermisprófa fyrir sýkingar á að íhuga að beita öðrum greiningaraðferðum hjá sjúklingum sem sýna einkenni sem benda til mjög sjaldgæfra smitsjúkdóma, t.d. Vestur-Nílar veiru (West Nile virus) og Borrelia-sýkingar í taugakerfi (neuroborreliosis).

Ónæmisáðgerðir

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefnum eftir meðferð með MabThera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð eða langvinnt eítílfrumuhvítblæði og ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum. Sjúklinga í meðferð með MabThera má bólusetja með deyddum bóluefnum, en svörunarhlutfall getur þó verið lægra þegar deydd bóluefni eru notuð. Í rannsókn án slembiröðunar með samanburð við heilbrigða, ómeðhöndlaða einstaklinga höfðu sjúklingar með endurkomið lágstigs eítílfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð sem fengu MabThera til notkunar í bláæð sem einlyfjameðferð lægra svörunarhlutfall við bólusetningu með stífkrampa endursvars mótefnavaka (tetanus recall antigen) (16% á móti 81%) og KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) krabbameinsmótefnavaka (4% á móti 69% þegar gert var mat á > tvöfaldri aukningu á mótefnatíttra). Gera má ráð fyrir að niðurstöður væru svipaðar hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði, vegna þess hve svipaðir sjúkdómarnir eru, en það hefur ekki verið kannað í klínískum rannsóknum.

Meðalmótefnatíttrar gagnvart ýmsum mótefnavökum (*Streptococcus pneumoniae*, inflúensu A, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu) fyrir meðferð héldust í a.m.k. 6 mánuði eftir meðferð með MabThera.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, svo sem húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.8). Ef slík viðbrögð koma fram og grunur leikur á að þau tengist MabThera á að hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Enn sem komið er, eru upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir lyfja við MabThera takmarkaðar.

Samhliða gjöf MabThera virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf flúðarabíns eða cýklófosfamíðs hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði. Að auki virtust ekki vera nein áhrif af flúðarabíni og cýklófosfamíði á lyfjahvörf MabThera.

Sjúklingar með títra fyrir manna and-músa mótefni (HAMA) eða mótefni gegn lyfinu (ADA) geta sýnt ofnæmis- eða ofurnæmisviðbrögð þegar þeir eru meðhöndlaðir með öðrum einstofna mótefnum í greiningar- eða lækningaskyni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna þess hve lengi rítúxímab helst í líkamanum hjá sjúklingum með B frumuskort, eiga konur á barneignaraldri að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð standur og í 12 mánuði eftir að MabThera meðferð er hætt.

Meðganga

Vitað er að IgG mótefni fara yfir fylgju.

B-frumugildi hjá nýfæddum börnum eftir að mæðurnar hafa fengið MabThera hafa ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi samanburðarupplýsingar um notkun MabThera á meðgöngu. Hins vegar hefur verið tilkynnt um skammtíma fækkun á B-frumufjölda og eitilfrumnafeð hjá nokkrum ungabörnum þar sem mæður fengu MabThera á meðgöngu. Svipuð áhrif hafa sést í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3). Af þessum orsökum ætti ekki að gefa þunguðum konum MabThera nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn um útskilnað rítúxímabs í brjóstamjólki benda til þess að þéttni rítúxímabs í mjólk sé mjög lítil (hlutfallslegur skammtur barns (relative infant dose) er minni en 0,4%). Í nokkrum tilvikum þar sem brjóstabörnum hefur verið fylgt eftir hefur vöxtur og þroski verið eðlilegur allt að 2 ára aldri. Þar sem þessi gögn eru takmörkuð og langtímaáhrif á brjóstabörn eru enn óþekkt er konum þó ekki ráðlagt að hafa börn á brjósti meðan þær fá meðferð með rítúxímabi og helst ekki í 6 mánuði eftir að meðferð með rítúxímabi lýkur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt skaðleg áhrif rítúxímabs eða hýalúronídasa úr mönnum sem framleiddur er með erfðataekni (rHuPH20) á æxlunarfæri.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif MabThera á hæfni til aksturs og notkunar véla, þótt lyfjafræðileg virkni og aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fram til þessa gefi til kynna að MabThera hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingarnar í þessum kafla eiga við notkun MabThera til krabbameinslækninga. Upplýsingar sem eiga við notkun lyfsins við sjálfsofnæmissjúkdómum er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir MabThera innrennslislyf.

Samantekt öryggisupplýsinga

Í rannsóknum við þróun lyfsins var öryggissnið MabThera stungulyfs til notkunar undir húð svipað og fyrir innrennslislyfið, að undanskildum staðbundnum viðbrögðum í húð.

Staðbundin viðbrögð í húð, þ.m.t. viðbrögð á stungustað voru mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu MabThera stungulyf undir húð. Í 3. stigs rannsókninni SABRINA (BO22334) var tilkynnt um staðbundin viðbrögð í húð hjá allt að 20% sjúklinga sem fengu MabThera stungulyf undir húð.

Algengustu staðbundnu viðbrögð í húð hjá þeim sjúklingum sem fengu MabThera stungulyf undir húð

voru hörundsroði á stungustað (13%), verkur á stungustað (7%) og bjúgur á stungustað (4%). Aukaverkanir sem fram komu eftir lyfjagjöf undir húð voru vægar eða miðlungi alvarlegar, að undanskildum einum sjúklingi þar sem tilkynnt var um 3. stigs staðbundin viðbrögð í húð (útbrot á stungustað) eftir fyrstu gjöf MabThera stungulyfs undir húð (meðferðarlota 2). Staðbundin viðbrögð í húð af hvaða stigi sem er hjá þeim sjúklingum sem fengu MabThera stungulyf undir húð voru algengust eftir fyrstu meðferðarlota með stungulyfinu undir húð (meðferðarlota 2), þar næst eftir aðra meðferðarlota og minnkaði tíðnin síðan við síðari meðferðarlota. Svipuð viðbrögð sáust í SAWYER-rannsókninni (BO25341) hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og var tilkynnt um þau hjá allt að 42% sjúklinga í hópnum sem fékk MabThera undir húð. Algengustu staðbundnu viðbrögð í húð voru hörundsroði á stungustað (26%), verkur á stungustað (16%) og þroti á stungustað (5%). Tveir sjúklingar í SAWYER-rannsókninni fengu 3. stigs staðbundin viðbrögð í húð (hörundsroða á stungustað, verk á stungustað og þrota á stungustað).

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun MabThera stungulyfs undir húð

Hætta á bráðum viðbrögðum sem tengdust gjöf MabThera stungulyfs undir húð var metin í þremur klínískum rannsóknum: SparkThera og SABRINA (tvær rannsóknir hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem ekki var af Hodgkins-gerð) og SAWYER, sem gerð var hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði.

Í SABRINA-rannsókninni var tilkynnt um alvarleg viðbrögð sem tengdust lyfjagjöf (stig ≥ 3) hjá tveimur sjúklingum (2%) eftir gjöf MabThera stungulyfs undir húð. Þar var um að ræða 3. stigs útbrot á stungustað og munþurrk.

Engin alvarleg viðbrögð sem tengdust lyfjagjöf voru tilkynnt í SparkThera-rannsókninni.

Í SAWYER-rannsókninni (BO25341) var tilkynnt um alvarleg viðbrögð sem tengdust lyfjagjöf (stig ≥ 3) hjá fjórum sjúklingum (5%) eftir gjöf MabThera stungulyfs undir húð. Þar var um að ræða 4. stigs blóðflagnafæð og 3. stigs kvíða, hörundsroða á stungustað og ofsakláða.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun MabThera innrennslislyfs

Reynsla eftir notkun hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og langvinnt eitilfrumukrabbamein

Heildaröryggismat MabThera hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eitilfrumukrabbamein byggist á gögnum sjúklinga, sem tóku þátt í klínískum rannsóknum, ásamt eftirliti eftir markaðssetningu. Sjúklingarnir fengu ýmist MabThera einlyfjameðferð (sem innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð eftir innleiðslumeðferð) eða ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu MabThera voru innrennslitengdar aukaverkanir sem áttu sér langoftast stað við fyrsta innrennsli. Tíðni innrennslitengdra aukaverkana minnkar verulega með endurteknu innrennsli og er minna en 1% eftir átta skammta af MabThera.

Sýkingar (aðallega bakteríusýkingar og veirusýkingar) áttu sér stað hjá um það bil 30-55% sjúklinga meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og hjá 30-50% sjúklinga meðan á klínískum rannsóknum stóð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði.

Þær alvarlegu aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eða sáust voru:

- Innrennslitengdar aukaverkanir (þ.á m. cýtókinlosunarheilkenni og æxlissundrunar heilkenni), sjá kafla 4.4.
- Sýkingar, sjá kafla 4.4.
- Hjarta og æðakvillar, sjá kafla 4.4.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um eru endurkoma lifrabólgu B og ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (sjá kafla 4.4).

Tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um eftir notkun MabThera sem eina lyf eða ásamt krabbameinslyfjum, er tekin saman í töflu 1. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Þær aukaverkanir sem komu fram við eftirlit eftir markaðssetningu eru taldar upp í floknum „tíðni ekki þekkt“ en ekki var hægt að áætla tíðni þeirra, sjá neðanmálsgreinar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 Aukaverkanir tilkynntar í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð og sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með MabThera einlyfjameðferð/viðhaldsmeðferð eða fengu MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Bakteríu-sýkingar, veirusýkingar, ⁺ berkjubólga	Blóðsýking, ⁺ lungnabólga, ⁺ sýking með sótthita, ⁺ ristill, ⁺ sýking í öndunarfærum, sveppasýkingar, sýkingar af óþekktum uppruna, ⁺ bráð berkjubólga, ⁺ skútabólga, lifrabólga B ¹		Alvarleg veirusýking ²		Mengis- og heilabólga af völdum enteróveira ^{2,3}
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð, hvítfrumna-fæð, ⁺ daufkyrninga-fæð með sótthita, ⁺ blóðflagnafæð	Blóðleysi, ⁺ blóðfrumna-fæð, ⁺ kyrningafæð	Storkugalli, vanmyndunar-blóðleysi, rauðalos-blóðleysi, eitlakvilli		Skammvinn aukning á IgM í sermi ⁴	Síðbúin daufkyrninga-fæð (late neutropenia) ⁴
Ónæmiskerfi	Innrennslis-tengd einkenni ⁵ , ofsabjúgur	Ofnæmi		Ofnæmislost	Æxlis-sundrunar heilkenni, cýtókínlosunar heilkenni ⁵ , sermissótt	Innrennslis-tengd, bráð, afturkræf blóðflagnafæð ⁵
Efnaskipti og næring		Blóðsykurs-hækkun, þyngdartap, bjúgur í útlimum, bjúgur í andliti, hækkað LDH, blóðkalsíum-lækkun				
Geðræn vandamál			Þunglyndi, taugaveiklun			

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		Náladofi (paraesthesia), minnkað snertiskyn, æsingur, svefnleysi, æðavíkkun, sundl, kvíði	Truflun á bragðskyni		Úttaugakvilli, lömun andlitstaugar ⁶	Heilatauga-kvilli, tap á annarri skynjun ⁶
Augu		Tárakvilli, tárubólga			Alvarlegt sjóntap ⁶	
Eyru og völundarhús		Suð fyrir eyrum, eyrna-verkur				Heymartap ⁶
Hjarta		⁺ Hjartadrep ^{5, 7} , hjartsláttar-truflanir, ⁺ gáttatif, hraðtaktur, ⁺ hjarta-sjúkdómar.	⁺ Bilun í vinstri slegli, ⁺ ofanslegils-hraðtaktur, ⁺ hraðtaktur í slegli, ⁺ hjartaöng, ⁺ blóðþurrð í hjartavöðva, hægtaktur	Alvarlegir hjartakvillar ^{5, 7}	Hjartabilun ^{5, 7}	
Æðar		Háþrýstingur, réttstöðu-þrýstingsfall, lágþrýstingur			Æðabólga (aðallega í húð), hvítkoma-sundrandi æðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Berkjukrampar ⁵ , öndunarfæra-sjúkdómur, brjóstverkur, andnauð, aukinn hósti, nefslímubólga	Astmi, djúpkvefs-stífla, lungna-sjúkdómur, súrefnis-skortur í vefjum (hypoxia)	Millivefs-lungna-sjúkdómur ⁸	Öndunarbílun ⁵	Íferðir í lungum
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst, niðurgangur, kviðverkir, kyngingar-tregða, munnbólga, hægðatregða, meltingar-truflanir, lystarleysi, erting í hálsi	Kviðstækkun		Gat í meltingarvegi ⁸	
Húð og undirhúð	Klái, útbrot, ⁺ skalli	Ofsaklái, sviti, nætursviti, ⁺ húðkvillar			Alvarleg blóðrumyndun í húð, Stevens-Johnson heilkenni húðþekjudrepsl os (Lyells heilkenni) ⁸	
Stoðkerfi og bandvefur		Ofstæling (hypertonia), vöðvaverkir, liðverkir, bakverkir, verkir í hálsi, verkir				
Nýru og þvagfæri					Nýrnabilun ⁵	

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, hrollur, þróttleysi, höfuðverkur	Æxlisverkir, hitakóf, slappleiki, kvefheilkenni (cold syndrome), *þreyta, *skjálfti, *fjöllíffæra-bilun ⁵	Verkur á innrennslis-stað			
Rannsóknaniðurstöður	Lækkuð IgG gildi					
Fyrir hverja aukaverkun voru tíðnitölurnar byggðar á öllum stigum sjúkdómsins (frá mildum til alvarlegs) nema þegar aukaverkun er merkt með „+“. Þá voru tíðnitölurnar einungis byggðar á alvarlegum aukaverkunum (≥ stig 3 á NCI common toxicity skalanum). Einungis hæsta tíðni sem sást í rannsóknum er skráð. ¹ meðtaldar eru endurkoma sýkingar og frumsýkingar; tíðni byggist á ritúxímab, flúdarabín, cýklófosfamíð (R-FC) meðferðaráætlun hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt, langvinnt eitilfrumuhvítblæði ² sjá einnig neðangreindan kafla um sýkingar ³ hefur sést eftir markaðssetningu lyfsins ⁴ sjá einnig neðangreindan kafla um aukaverkanir á blóðmyndandi vef ⁵ sjá einnig neðangreindan kafla um innrennslistengdar aukaverkanir. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um banvæn tilvik ⁶ einkenni heilataugakvilla. Átti sér stað á mismunandi tímum, allt að nokkrum mánuðum eftir lok MabThera meðferðar ⁷ kom aðallega fram hjá sjúklingum sem höfðu hjartavandamál fyrir og/eða sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem getur valdið eiturvefnum á hjarta. Var aðallega tengt innrennslistengdum viðbrögðum ⁸ meðtalin eru banvæn tilvik						

Eftirfarandi var einnig tilkynnt í klínískum rannsóknum sem aukaverkanir en þær höfðu svipaða eða minni tíðni hjá MabThera hóp samanborið við viðmiðunarhóp: Blóðeitrun (haematotoxicity), sýking af völdum daufkyrningafæðar, þvagfærasýking, truflun á skynjun, hiti.

Einkenni sem bentu til innrennslistengdra aukaverkana voru tilkynnt hjá meira en 50% sjúklinga í klínískum rannsóknum á MabThera til notkunar í bláæð og sáust aðallega við fyrsta innrennsli, oftast á fyrstu eða annarri klukkustund. Þessi einkenni voru aðallega hiti, hrollur og skjálfti. Önnur einkenni voru hitakóf, ofsabjúgur, berkjukrampar, uppköst, ógleði, ofsakláði/útbrot, þreyta, höfuðverkur, erting í hálsi, nefslímubólga, kláði, verkir, hraðtaktur, háþrýstingur, lágþrýstingur, andnauð, meltingartruflanir, máttleysi og einkenni æxlissundrunar heilkennis. Alvarlegar aukaverkanir tengdar innrennsli (s.s. berkjukrampar, lágþrýstingur) komu fyrir í allt að 12% tilvika. Einnig var um að ræða tilvik þar sem tilkynnt var um hjartaáföll, gáttatíf, lungnabjúg og bráða afturkræfa blóðflagnafæð. Sjaldnar var tilkynnt um eftirfarandi eða tíðnin er óþekkt: Hjartasjúkdómur sem fyrir var versnaði, svo sem hjartaöng, hjartabilun eða alvarlegir hjartasjúkdómar (hjartabilun, hjartadrep, gáttatíf), lungnabjúgur, fjöllíffærabilun, æxlissundrunar heilkenni, cýtókinlosunarheilkenni, nýrnabilun og öndunarbilun. Það dregur verulega úr tíðni innrennslistengdra einkenna við síðari innrennsli og er <1% hjá sjúklingum sem hafa fengið átta MabThera meðferðir.

Lýsingar valinna aukaverkana

Sýkingar

MabThera olli B-frumufækkun hjá 70-80 % sjúklinga, en tengdist ekki lækkun á immúnóglóbúlíni í sermi nema hjá minnihluta sjúklinga.

Fleiri tilkynningar bárust um staðbundnar hvítsveppasýkingar og ristil hjá þeim hóp sem fékk MabThera í slembiröðuðu rannsóknunum. Tilkynnt var um alvarlegar sýkingar hjá u.þ.b. 4 % sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með MabThera. Almennt var um að ræða aukna tíðni sýkinga, þ.m.t. 3. og 4. stigs sýkinga, meðan á MabThera viðhaldsmeðferð stóð í allt að 2 ár miðað við eftirlitshóp. Ekki var um uppsöfnuð eitrunareinkenni að ræða hvað varðar sýkingar sem tilkynnt var um á 2 ára meðferðartímabilinu. Einnig hefur verið tilkynnt um aðrar alvarlegar veirusýkingar við notkun MabThera sem sumar hverjar voru banvænar og komu ýmist fram í fyrsta sinn, endurvirkjuðust eða versnuðu. Meirihluti sjúklinga fékk MabThera í samsettri meðferð

meðkrabbameinslyfjameðferð eða sem hluta af blóðmyndandi stofnfrumugjöf. Dæmi um slíkar alvarlegar veirusýkingar eru sýkingar af völdum herpes veira (Cytomegaloveira, Varicella Zoster veira og Herpes Simplex veira), JC veira (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga), enteróveira (mengis- og heilabólga) og lifrabólgu C veira (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um banvæn tilvik PML í klínískum rannsóknum, sem komu fram eftir framvindu sjúkdóms og endurtekna meðferð. Tilkynnt hefur verið um endurkomu lifrabólgu B en flestir þeirra sjúklinga fengu MabThera ásamt frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði þar sem sjúkdómurinn hefur tekið sig upp á ný eða svarar ekki meðferð var tíðni 3. og 4. stigs sýkingar af völdum lifrabólgu B veiru (endurvirkjun og frumkomin sýking) 2% í R-FC hópnum en 0% í FC hópnum. Komið hefur fram versnun á Kaposi sarkmeini hjá sjúklingum sem fengu MabThera og höfðu þegar Kaposi sarkmein. Þessi tilvik áttu sér stað þegar lyfið var gefið við ósamþykktum ábendingum og var meirihluti sjúklinganna HIV jákvæðir.

Aukaverkanir á blóðmyndandi vef

Þegar MabThera einlyfjameðferð var gefin í 4 vikur í klínískum rannsóknum sáust afbrigðileg blóðgildi hjá minnihluta sjúklinga og voru yfirleitt væg og gengu til baka. Tilkynnt var um alvarlega (3. og 4. stigs) daufkyrningafæð hjá 4,2% sjúklinga, blóðleysi var tilkynnt hjá 1,1% sjúklinga og blóðflagnafæð hjá 1,7% sjúklinga. Meðan á MabThera viðhaldsmeðferð stóð í allt að 2 ár, var tilkynnt oftast um hvítfrumnafæð (5% á móti 2%, 3. og 4. stigs) og daufkyrningafæð (10% á móti 4%, 3. og 4. stigs) en hjá eftirlitshópi. Tíðni blóðflagnafæðar var lág (< 1%, 3. og 4. stigs) og var sú sama hjá meðferðarhópnum. Meðan á meðferð stóð í rannsóknum þar sem MabThera var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð sást yfirleitt hærri tíðni 3. og 4. stigs hvítfrumnafæðar (R-CHOP 88% á móti CHOP 79%, R-FC 23% á móti FC 12%), 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar (R-CVP 24% á móti CVP 14%; R-CHOP 97% á móti CHOP 88%, R-FC 30% á móti FC 19% hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eítílfrumuhvítblæði) og 3. og 4. stigs blóðfrumnafæðar (R-FC 3% á móti FC 1% hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eítílfrumuhvítblæði) miðað við þegar krabbameinslyfjameðferð var gefin ein og sér. Hins vegar var hærri tíðni daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð, ekki tengd hærri tíðni af sýkingum af völdum baktería né sníkjudýra miðað við sjúklinga sem einungis fengu krabbameinslyfjameðferð. Rannsóknir á notkun MabThera í að við áður ómeðhöndluðu langvinnu eítílfrumuhvítblæði sem hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð hafa sýnt fram á að í allt að 25% sjúklinga sem fengu R-FC var daufkyrningafæð meira langvarandi (skilgreint sem fjöldi daufkyrninga sé minni en $1 \times 10^9/l$ á milli daga 24 og 42 eftir síðasta skammt) eða kom seint fram (skilgreint sem fjöldi daufkyrninga minni en $1 \times 10^9/l$ meira en 42 dögum eftir síðasta skammt hjá sjúklingum sem áður höfðu ekki fengið langvarandi daufkyrningafæð eða sem batnaði fyrir dag 42) í kjölfar meðferðar hjá hópnum sem fékk MabThera ásamt FC. Enginn munur á tíðni blóðleysis kom fram. Nokkur tilfelli voru tilkynnt um síðbúna daufkyrningafæð sem kom fram síðar en fjórum vikum eftir síðasta innrennsli af MabThera. Í rannsókn á notkun lyfsins sem fyrstu meðferð við langvinnu eítílfrumuhvítblæði komu fleiri aukaverkanir fram í R-FC hópnum en í FC-hópnum (R-FC 83% á móti FC 71%) hjá sjúklingum á Binet stigi C. Í rannsókn hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð var tilkynnt um 3./4. stigs blóðflagnafæð hjá 11% sjúklinga í R-FC hópnum en 9% sjúklinga í FC hópnum.

Í rannsóknum á MabThera hjá sjúklingum með Waldenstroms risaglóbúlíndreyra komu fram skammtíma hækkunar á IgM gildum í sermi stuttu eftir að meðferð var hafin og gæti það verið tengt ofseigju (hyperviscosity) og skyldum einkennum. Skammtíma IgM aukningin lækkaði yfirleitt a.m.k. í eðlilegt horf á innan við 4 mánuðum.

Aukaverkanir á hjarta og æðar

Tilkynnt var um aukaverkanir á hjarta og æðar hjá 18,8 % sjúklinga í klínískum rannsóknum þegar um var að ræða MabThera einlyfjameðferð. Oftast var tilkynnt um lágþrýsting og háþrýsting. Tilkynnt var um tilfelli þar sem sjúklingar fengu 3. eða 4. stigs hjartsláttartruflanir (með slegils- og ofanslegilshraðslætti) og hjartaöng meðan á MabThera innrennsli stóð. Meðan á viðhaldsmeðferð stóð var tíðni 3. og 4. stigs hjartasjúkdóma sambærileg milli sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með MabThera og sjúklinga í eftirlitshópi. Aukaverkanir á hjarta voru tilkynntar sem alvarlegar aukaverkanir (þ.á m. gáttatif, hjartadrep, bilun í vinstri slegli, blóðþurrð í hjartavöðva) hjá 3 % sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með MabThera samanborið við <1% sjúklinga í eftirlitshópi. Hærri

tíðni 3. og 4. stigs hjartsláttartruflana, aðallega ofanslegilshjartsláttaróregla eins og hraðtaktur og gáttaflökt/tíf sást í rannsóknnum þar sem MabThera var notað ásamt krabbameinslyfjameðferð en tíðnin var hærri í R-CHOP hópnum (14 sjúklingar, 6,9 %) en í CHOP hópnum (3 sjúklingar, 1,5 %). Þessar hjartsláttartruflanir áttu sér allar stað annaðhvort í beinu samhengi við MabThera innrennsli eða voru tengdar við fyrirliggjandi aðstæður eins og hita, sýkingu, brátt hjartadrep eða undirliggjandi öndunar- og hjarta- og æðasjúkdóm. Ekki varð vart við mun á R-CHOP og CHOP hóp hvað varðar tíðni annarra 3. og 4. stigs aukaverkana á hjarta þ.m.t. hjartabilun, hjartasjúkdóm (myocardial disease) eða merki um kransæðasjúkdóm. Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði var heildartíðni 3. og 4. stigs hjartakvilla lítil, bæði í rannsókn á notkun lyfsins sem fyrstu meðferðar (4% í R-FC hópnum, 3% í FC hópnum) og í rannsókn hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð (4% í R-FC hópnum, 4% í FC hópnum).

Öndunarfæri

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms og leiddu sum þeirra til dauða.

Taugakvillar

Á meðferðartímanum (innleiðslufasi meðferðar með R-CHOP í mesta lagi í átta meðferðarlotur) fengu fjórir sjúklingar (2%) í R-CHOP hópnum, allir með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, blóðsega/segarek í heilaæðum í fyrstu meðferðarlotu. Ekki var munur á meðferðarhópnum hvað varðar tíðni annarra segarekssjúkdóma. Hins vegar fengu þrír sjúklingar (1,5%) heilablóðfall í CHOP hópnum og áttu þau sér öll stað meðan á eftirfylgni stóð. Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði var heildartíðni 3. og 4. stigs taugakvilla lítil, bæði í rannsókn á notkun lyfsins sem fyrstu meðferðar (4% í R-FC hópnum, 4% í FC hópnum) og í rannsókn hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð (3% í R-FC hópnum, 3% í FC hópnum).

Tilkynnt hefur verið um tilvik af afturkræfu baklægu heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / afturkræfum baklægum hvítuheilakvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS). Meðal einkenna eru sjóntruflanir, höfuðverkur, flog og breytt hugarástand, með eða án háþrýstings. Staðfesta þarf greiningu PRES/RPLS með sneiðmynd af heila. Í þeim tilvikum sem tilkynnt hafa verið voru þekktir áhættuþættir PRES/RPLS til staðar, þar á meðal undirliggjandi sjúkdómur sjúklingsins, háþrýstingur, ónæmisbælandi meðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Meltingarsjúkdómar

Göt í meltingarvegi (gastrointestinal perforation) geta í einstaka tilvikum leitt til dauða og hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá MabThera meðferð við eitilfrumukrabbameini sem ekki er af Hodgkins gerð. Í meirihluta þessara tilvika var MabThera gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð.

IgG gildi

Þegar MabThera viðhaldsmeðferð við endurkomnu/þrálátu hnútóttu eitilfrumukrabbameini var metin í klínísku rannsóknunum sást að eftir innleiðslumeðferð voru miðgildis IgG gildi undir lægri mörkum þess sem eðlilegt getur talist (LLN, lower limit of normal) (< 7 g/l) bæði hjá eftirlitshópi og MabThera hópi. Hjá eftirlitshópi hækkuðu síðan miðgildis IgG gildi og komust yfir lægri eðlileg mörk, en héldust stöðug hjá MabThera hópnum. Hlutfall sjúklinga með IgG gildi undir lægri eðlilegum mörkum var um 60 % hjá MabThera hópnum allt 2 ára meðferðartímabilið, en það lækkaði hjá eftirlitshópnum (36 % eftir 2 ár).

Aukaverkanir á húð og undirhúð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, Lyells heilkenni) og Stevens-Johnson heilkenni, sem stundum hafa leitt til dauða.

Undirhópar - MabThera einlyfjameðferð

Aldraðir (65 ára og eldri):

Tíðni allra aukaverkana, sem og 3. og 4. stigs aukaverkana, var svipuð hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum (yngri en 65 ára).

Umfangsmikill (bulky) sjúkdómur:

Tíðni 3. og 4. stigs aukaverkana hjá sjúklingum með umfangsmikinn sjúkdóm var hærri en hjá sjúklingum með umfangsminni sjúkdóm (25,6 % á móti 15,4 %). Var tíðni hvaða aukaverkunar sem var svipuð hjá þessum tveimur hópum.

Endurmeðferð:

Hundraðshluti sjúklinga sem tilkynntu um aukaverkun með frekari lotum af MabThera var svipaður þeim hundraðshluta sjúklinga sem tilkynntu um aukaverkanir við fyrstu meðferð (aukaverkanir af einhverju stigi og 3. og 4. stigs aukaverkanir).

Undirhópar sjúklinga – samsett meðferð sem inniheldur MabThera

Aldraðir (65 ára og eldri)

Tíðni 3. og 4. stigs aukaverkana á blóð og eitla var hærri hjá öldruðum sjúklingum en yngri sjúklingum (yngri en 65 ára) með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem var áður ómeðhöndlað eða þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af hærri skömmtum hjá mönnum en samþykktum skömmtum fyrir MabThera innrennslisþykknir, lausn í klínískum rannsóknum. Stærsti skammtur af MabThera, gefinn með innrennslis í bláæð, sem hingað til hefur verið rannsakaður hjá mönnum er 5000 mg (2250 mg/m²), sem prófaður var í skammtaaukningarrannsókn hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Engin frekari atriði er vörðuðu öryggi sjúklinganna komu í ljós.

Ef sjúklingar fá of stóran skammt á að hætta innrennslis tafarlaust og fylgjast vel með þeim.

Þremur sjúklingum í SABRINA-rannsókninni (BO22334) á MabThera til notkunar undir húð við eitilfrumukrabbameini sem ekki, var af Hodgkins-gerð var fyrir slysni gefið í bláæð stungulyf til notkunar undir húð, allt að 2.780 mg hámarksskammti af rítúxímab, án óæskilegra áhrifa. Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá of stóra eða ranga skammta af MabThera.

Fimm tilvik ofskömmunar MabThera hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu. Í þremur tilvikum voru engar aukaverkanir tilkynntar. Þær tvær aukaverkanir sem voru tilkynntar voru inflúensulík einkenni, við 1,8 g skammt af rítúxímab, og banvæn öndunarbílun, við 2 g skammt af rítúxímab.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC flokkur: L01FA01

MabThera stungulyf til notkunar undir húð inniheldur hýalúrónídasa úr mönnum, framleiddan með erfðatækni (recombinant human hyaluronidase, rHuPH20), ensím sem notað er til að auka dreifingu og frásog lyfja sem gefin eru ásamt því undir húð.

Verkunarháttur

Rítúxímab binst sértækt við CD20 mótefnavakann, sem er ósykrutengt fosfoprótein sem nær í gegnum himnu óþroskaðra og þroskaðra B eitilfrumna. Mótefnavakinn er tjáður á > 95 % af öllum B eitilfrumukrabbameinum sem eru ekki af Hodgkins gerð (NHL).

CD20 er að finna bæði á eðlilegum og illkynja B frumum, en ekki á blóðmyndandi stofnfrumum, pro-B frumum, eðlilegum plasmafrumum eða öðrum eðlilegum vef. Þessi mótefnavaki innhverfist ekki við mótefnabindingu og fellur ekki af yfirborði frumunnar. CD20 berst ekki um plasma sem óbundinn mótefnavaki og er því ekki í samkeppni um mótefnabindingu.

Fab svæði rítúxímabs binst CD20 mótefnavakanum á B eitilfrumum og Fc svæðið getur ræst miðla ónæmissvars til að eyða B frumum. Mögulegir miðlar ónæmissvars eru þáttaháð frumueiturvirkni (CDC, complement-dependent cytotoxicity) af völdum C1q-bindingar og mótefnisháð frumueiturvirkni (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) sem einn eða fleiri Fcγ-viðtakar hafa milligöngu um á yfirborði kyrninga, stórátfrumna og NK-frumna. Einnig hefur verið sýnt fram á að binding rítúxímabs við CD20 mótefnavakann á B eitilfrumum geti komið af stað frumudauða með sjálfdrepi.

Lyfhrif

Fjöldi B frumna í útæðablóði fór niður fyrir eðlileg gildi eftir fyrsta skammt MabThera. Hjá sjúklingum í meðferð vegna illkynja sjúkdóma í blóði hófst B-frumu endurheimt (recovery) innan 6 mánaða frá meðferð og urðu gildi yfirleitt aftur eðlileg innan 12 mánaða eftir að meðferð lauk, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum sjúklingum (allt að 23 mánaða endurheimtutími (miðgildi) eftir innleiðslumeðferð). Hjá sjúklingum með iktsýki varð vart við tafarlausa B-frumu lækun (depletion) í útæðablóði eftir 1000 mg innrennsli MabThera sem gefið var tvisvar sinnum með 14 daga millibili. B-frumu gildi í útæðablóði fara að aukast frá og með 24. viku og vísbendingar um endurnýjun má sjá hjá meiri hluta sjúklinga í 40. viku, hvort sem MabThera var gefið sem einlyfjameðferð eða ásamt metótrexati.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi við notkun MabThera stungulyfs undir húð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Fjölsetra, slembiröðuð og opin rannsókn í tveimur hlutum á stigi Ib, með samhliða hópum (SAWYER BO25341), var gerð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem ekki höfðu áður fengið meðferð, til að kanna hvort lyfjahvörf væru óhagstæðari, auk þess að kanna verkun og öryggi gjafar MabThera undir húð, ásamt krabbameinslyfjum.

Markmiðið með fyrri hluta rannsóknarinnar var að velja skammtastærð af MabThera til gjafar undir húð sem gæfi svipaða lágmarkspéttni (C_{trough}) MabThera í sermi og MabThera sem gefið er í æð. Alls voru 64 sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði teknir inn í rannsóknina, einhvern tímann fyrir meðferðarlotu 5 meðan á meðferð þeirra með MabThera í æð ásamt krabbameinslyfjum stóð. Skammtastærðin af MabThera sem valin var til gjafar undir húð fyrir síðari hluta rannsóknarinnar var 1.600 mg.

Markmiðið með síðari hluta rannsóknarinnar var að sýna fram á að sú lágmarkspéttni (C_{trough}) sem fékkst við gjöf á völdum skammti af MabThera undir húð væri ekki minni en sú þéttni sem fékkst við gjöf á viðmiðunarskammti af MabThera í æð.

Alls var 176 sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði slembiraðað í eftirtalda meðferðarhópa:

- MabThera undir húð (n=88): Í fyrstu meðferðarlotu var MabThera gefið í æð í skammtinum 375 mg/m², ásamt krabbameinslyfjum, en í síðari lotum (2-6) voru 1.600 mg af MabThera gefin undir húð, ásamt krabbameinslyfjum.
- MabThera í æð (n=88): Í fyrstu meðferðarlotu var MabThera gefið í æð í skammtinum 375 mg/m², ásamt krabbameinslyfjum og síðan voru gefnar allt að 5 meðferðarlotur með MabThera í æð í skammtinum 500 mg/m², ásamt krabbameinslyfjum.

Svörunarhlutfall fyrir greiningu á 176 sjúklingum í síðari hluta SAYWER-rannsóknarinnar er sýnt í töflu 2.

Tafla 2 Niðurstöður varðandi verkun í SAWYER-rannsókninni (BO25341) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT))

		Hluti 2 N = 176	
		Rítúxímab í æð (n = 88)	Rítúxímab undir húð (n = 88)
Heildarsvörunarhlutfall (overall response rate, ORR)^a	Punkturmat	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	95% öryggismörk	[70,9%; 88,3%]	[76,1%; 91,9%]
Hlutfall fullkomins sjúkdómshlés (complete remission rate, CRR)^a	Punkturmat	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	95% öryggismörk	[22,3%; 42,6%]	[18,3%; 37,8%]
Lifun án versnunar sjúkdóms (progression- free survival, PFS)^b	Hlutfall með tilvik	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,76 [0,47%; 1,23%]	

ORR – Heildarsvörunarhlutfall

CRR – Hlutfall fullkomins sjúkdómshlés

PFS – Lifun án versnunar sjúkdóms (hlutfall með tilvik, versnun/bakslag sjúkdóms eða dauðsfall af einhverjum orsökum)

^a – við komu til eftirfylgni eftir 3 mánuði (hluti 2)

^b – við lokagreiningu (miðgildi lengdar eftirfylgni 53 mánuðir)

Í heildina staðfesta niðurstöðurnar að hlutfall ávinnings og áhættu er svipað við gjöf 1.600 mg af MabThera undir húð og 500 mg/m² af MabThera í æð.

Ónæmingargeta

Gögn úr rannsóknum á MabThera stungulyfi til notkunar undir húð benda til þess að myndun mótefna gegn rítúxímabi eftir gjöf lyfsins undir húð sé sambærileg við það sem sést eftir gjöf lyfsins í bláæð. Í SAWYER-rannsókninni (BO25341) var tíðni mótefna gegn rítúxímabi sem komu fram eða jukust vegna meðferðarinnar svipuð í báðum meðferðarhópunum; 15% hjá þeim sem fengu lyfið í æð en 12% hjá þeim sem fengu lyfið undir húð. Tíðni mótefna gegn rHuPH20 sem komu fram eða jukust vegna meðferðarinnar, sem eingöngu voru mæld hjá þeim sem fengu lyfið undir húð, var 12%. Enginn þeirra sjúklinga sem höfðu myndað mótefni gegn rHuPH20 höfðu myndað hlutleysandi mótefni.

Klínískt mikilvægi myndunar mótefna gegn rítúxímabi eða rHuPH20 eftir meðferð með MabThera stungulyfi til notkunar undir húð er ekki þekkt. Mótefni gegn rítúxímabi eða rHuPH20 höfðu engin áhrif á öryggi, verkun eða lyfjahvörf MabThera.

Klínísk verkun og öryggi við notkun MabThera innrennslisþykknis við langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Í tveimur opnum, slembiröðuðum rannsóknum var 817 áður ómeðhöndluðum sjúklingum og 552 sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem hafði tekið sig upp aftur eða svaraði ekki meðferð slembiraðað til að fá annaðhvort FC krabbameinslyfjameðferð (flúdarabín 25 mg/m², cýklófosfamíd 250 mg/m², á dögum 1-3) á 4 vikna fresti í 6 meðferðarlotur eða MabThera ásamt FC (R-FC). MabThera var gefið í skammtinum 375 mg/m² í fyrstu meðferðarlotu, einum degi fyrir krabbameinslyfjameðferð og í skammtinum 500 mg/m² á 1. degi í hverri meðferðarlotu þar á eftir. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni á langvinnu eitilfrumuhvítblæði sem hafði tekið sig upp aftur eða svaraði ekki meðferð ef þeir höfðu áður verið meðhöndlaðir með einstofna mótefni eða ef

þeir svöruðu illa meðferð með flúdarabíni eða annarri nukleósíðhliðstæðu (skilgreint sem skortur á bata að hluta til í að minnsta kosti 6 mánuði). Heildarfjöldi sjúklinga sem lá að baki greiningu á verkun var 810 (403 í R-FC hópnum og 407 í FC hópnum) í rannsókninni á notkun lyfsins sem fyrstu meðferð (first-line study) (tafla 2a og tafla 2b) og 552 (276 í R-FC hópnum og 276 í FC hópnum) í rannsókninni hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð (tafla 3).

Eftir að fylgst hafði verið með sjúklingunum í 48,1 mánuð (miðgildislengd) í rannsókninni á notkun lyfsins sem fyrstu meðferð var miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms 55 mánuðir í R-FC hópnum og 33 mánuðir í FC hópnum ($p < 0,0001$, log-rank próf). Greining á heildarlifun sýndi marktækan ávinning af R-FC meðferðinni umfram FC krabbameinslyfjameðferð eina sér ($p = 0,0319$, log-rank próf) (tafla 2a). Ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms var stöðugur í flestum undirhópum sjúklinga sem skilgreindir voru samkvæmt sjúkdómsáættu í upphafi rannsóknar (þ.e. Binet stig A-C) (tafla 2b).

Tafla 2a Fyrsta meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði
Yfirlit yfir niðurstöður varðandi verkun fyrir MabThera ásamt FC borið saman við FC eitt sér – miðgildislengd eftirfylgniúma 48,1 mánuðir

Mælibreyta fyrir verkun	Kaplan-Meier mat á miðgildistíma fram að atburði (mánuðir)			Minnkun áhættu
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p gildi	
Lifun án versnunar sjúkdóms	32,8	55,3	<0,0001	45%
Heildarlifun	NR	NR	0,0319	27%
Lifun án breytingar	31,3	51,8	<0,0001	44%
Svörunartíðni (CR, nPR, or PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
tíðni algerrar svörunar (CR)	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Lengd svörunar*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Lifun án sjúkdóms**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tími fram að nýrri meðferð	47,2	69,7	<0,0001	42%

Svörunartíðni og tíðni algerrar svörunar greindar með kí-kvaðrat prófi. NR: náðist ekki; n.a.: á ekki við

*: á eingöngu við sjúklinga sem náðu algerri svörun (CR), hlutasvörun í eitlum (nPR) eða hlutasvörun (PR)

**: á eingöngu við sjúklinga sem náðu algerri svörun

Tafla 2b Fyrsta meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði
Áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eftir Binet stigi (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)) – miðgildislengd eftirfylgniúma 48,1 mánuðir

Lifun án versnunar sjúkdóms	Fjöldi sjúklinga		Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	p-gildi (Wald próf, ekki leiðrétt)
	FC	R-FC		
Binet stig A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stig B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stig C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

Í rannsókn á langvinnu eitilfrumuhvítblæði sem hafði tekið sig upp aftur eða svaraði ekki meðferð var miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms (aðalendapunktur) 30,6 mánuðir í R-FC hópnum og 20,6 mánuðir í FC hópnum ($p=0,0002$, log-rank próf). Ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms sást í nærri öllum undirhópum sjúklinga sem skilgreindir voru samkvæmt sjúkdómsáættu í upphafi rannsóknar. Tilkynnt var um lítinn en ómarktækan ávinning varðandi heildarlifun í R-FC hópnum borið saman við FC hópinn.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð.

Tafla 3 Meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð - yfirlit yfir niðurstöður varðandi verkun fyrir MabThera ásamt FC borið saman við FC eitt sér (miðgildislengd eftirfylgnitíma 25,3 mánuðir)

Mælibreyta fyrir verkun	Kaplan-Meier mat á miðgildistíma fram að atburði (mánuðir)			Minnkun áhættu
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p gildi	
Lifun án versnunar sjúkdóms	20,6	30,6	0,0002	35%
Heildarlifun	51,9	NR	0,2874	17%
Lifun án breytingar	19,3	28,7	0,0002	36%
Svörunartíðni (CR, nPR, or PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
tíðni algerrar svörunar (CR)	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Lengd svörunar*	27,6	39,6	0,0252	31%
Lifun án sjúkdóms**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tími fram að nýrri meðferð	34,2	NR	0,0024	35%

Svörunartíðni og tíðni algerrar svörunar greindar með kí-kvaðrat prófi. NR: náðist ekki; n.a.: á ekki við

*: á eingöngu við sjúklinga sem náðu algerri svörun (CR), hlutasvörun í eitlum (nPR) eða hlutasvörun (PR)

**: á eingöngu við sjúklinga sem náðu algerri svörun

Niðurstöður úr öðrum rannsóknum á MabThera ásamt öðrum krabbameinslyfjum (þ.m.t. CHOP, FCM, PC, PCM, bendamústín og cladribín) til meðferðar sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem var áður ómeðhöndlað og/eða þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp aftur eða svaraði ekki meðferð hafa einnig sýnt mikla heildarsvörunartíðni og ávinning varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, en með vægt auknum eituráhrifum (einkum á beinmerg). Þessar rannsóknir styðja notkun MabThera ásamt hvaða krabbameinslyfjum sem er.

Gögn frá u.þ.b. 180 sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með MabThera hafa sýnt fram á klínískan ávinning (þ.m.t. varðandi algera svörun) og styðja endurmeðferð með MabThera.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rítúxímab hjá öllum undirhópum barna við langvinnu eitilfrumuhvítblæði. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem ekki höfðu áður fengið meðferð og þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp á ný eða svaraði ekki meðferð var gefið MabThera í föstum 1.600 mg skömmtum undir húð, ásamt krabbameinslyfjum (flúdarabíni og cýklófosfamíði, FC) í 5 meðferðarlotum með 4 vikna millibili, eftir fyrstu meðferðarlotu með MabThera í æð. Hámarksþéttni (C_{max}) MabThera í sermi í meðferðarlotu 6 var minni hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð en hjá hópnum sem fékk lyfið í æð og var margfeldismeðaltal hámarksþéttinigilda (frávíksstuðull (CV%)) 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð en 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ hjá hópnum sem fékk lyfið í æð og hlutfall margfeldismeðaltala ($C_{max\text{ SC}}/C_{max\text{ IV}}$) var því 0,719 (90% öryggismörk: 0,653; 0,792). Margfeldismeðaltal tíma þar til hámarksþéttni náðist (t_{max}) hjá hópnum sem fékk MabThera undir húð var u.þ.b. 3 dagar, en til samanburðar náðist hámarksþéttni við lok innrennslisins eða nálægt því hjá hópnum sem fékk MabThera í æð. Margfeldismeðaltal lágmarksþéttinigilda (C_{trough}) (frávíksstuðull) í meðferðarlotu 5 (fyrir meðferðarlotu 6) var hærra hjá hópnum sem fékk MabThera undir húð en hjá hópnum sem fékk MabThera í æð; 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) borið saman við 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9) og leiðrétt hlutfall margfeldismeðaltala [90% öryggismörk] var því 1,53 [1,27-1,85]. Sömuleiðis var margfeldismeðaltal AUC (flatarmál undir þéttniferli) (frávíksstuðull) í meðferðarlotu 6 hærra hjá hópnum sem fékk MabThera undir húð en hjá hópnum sem fékk MabThera í æð; 4.088 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$

(34,2) borið saman við 3.630 µg•dag/ml (32,8) respectively og leiðrétt hlutfall margfeldismeðaltala [90% öryggismörk] var því 1,10 [0,98-1,24].

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum í BO25341-rannsókninni (SAWYER) var áætlað að algert aðgengi væri 68,4%.

Dreifing/Brotthvarf

Áætlaður helmingunartími 1.600 mg skammts af MabThera sem gefinn er undir húð er 30 dagar, áætluð úthreinsun er 0,22 l/dag og dreifingarrúmmál miðhólfs er 4,65 l.

Sérstakir sjúklingahópar

Eins og yfirleitt á við um einstofna mótefni fóru lyfjahvarfabreytur rítúxímabs eftir líkamsstærð. Allar breytur fyrir úthreinsun og rúmmál jukust með líkamsyfirborði. Auk þess var dreifingarrúmmál miðhólfs lítill (9%) minna hjá konum en körlum. Breytur fyrir frásog lyfs sem gefið er undir húð lækkuðu með auknum líkamspyngdarstuðli (BMI). Skilyrt hermun (conditional simulations) sem dró saman áhrif allra áhrifa líkamsstærðar á útsetningu fyrir rítúxímabi sýndi fram á að þó gjöf fastra skammta undir húð leiddi til aukinns munar á útsetningu (lágmarksþéttni (C_{trough}) og AUC_{τ}) milli einstaklinga með litla og mikla líkamsstærð, borið saman við skömmtun í æð sem ákvörðuð er samkvæmt líkamsstærð, gerir hún kleift að viðhalda C_{trough} og AUC_{τ} gildum fyrir alla líkamsstærðarflokka sem eru ekki lægri en fást við gjöf lyfsins í æð, þannig að sama markþéttni (target saturation) næst og við gjöf lyfsins í æð. Fyrir einstaklinga sem vega meira en >90 kg voru C_{trough} gildi þau sömu fyrir gjöf lyfsins í æð og undir húð. Fyrir einstaklinga sem vega 60-90 kg voru meðalgildi C_{trough} eftir gjöf í æð u.þ.b. 16% lægri en eftir gjöf undir húð og fyrir einstaklinga sem vega <60 kg voru meðalgildi C_{trough} eftir gjöf í æð u.þ.b. 34% lægri en eftir gjöf undir húð. Ennfremur voru C_{trough} gildi þau sömu eftir gjöf í æð og eftir gjöf undir húð hjá einstaklingum í efsta þriðjungi miðað við líkamsyfirborð. Hjá einstaklingum í mið þriðjungi miðað við líkamsyfirborð voru meðalgildi C_{trough} eftir gjöf í æð u.þ.b. 12% lægri en eftir gjöf undir húð og hjá einstaklingum í lægsta þriðjungi miðað við líkamsyfirborð voru meðalgildi C_{trough} eftir gjöf í æð u.þ.b. 26% lægri en eftir gjöf undir húð. Auk þess að vera háð líkamsstærð var tímaháð úthreinsun meiri hjá sjúklingum með stærri æxli við upphaf meðferðar, sem samrýmist því að brotthvarf sé markstýrt (target-mediated). Aukin tímaháð úthreinsun hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsbyrði ætti að leiða til minni upphaflegrar útsetningar og lengri tíma sem þyrfti til að ná sömu útsetningu og hjá sjúklingum með minni sjúkdómsbyrði.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á að rítúxímab er mjög sértækt fyrir CD20 mótefnavakann á B frumum. Í rannsóknum á eituráhrifum hjá cynomolgus öpum hefur ekki verið sýnt fram á önnur áhrif en þá lyfjafræðilegu fækkun á B frumum í blóði og eitilvef sem búast mátti við.

Rannsóknir á eituráhrifum á þroska voru gerðar á cynomolgus öpum við skammta sem námu allt að 100 mg/kg (meðferð á 20.-50. degi meðgöngu) og komu ekki fram neinar vísbendingar um skaðleg áhrif á fóstur vegna rítúxímabs. Þó varð vart við skammtaháða, lyfjafræðilega fækkun á B frumum í eitlum fósturanna. Hún var viðvarandi eftir burð og fylgdi henni lækkun á IgG gildum í nýbörnum dýrum sem höfðu orðið fyrir áhrifum. Fjöldi B frumna varð aftur eðlilegur í þessum dýrum innan 6 mánaða frá burði og skertu ekki ónæmingarviðbrögð.

Hefðbundnar prófanir til að rannsaka stökkbreytingaráhrif hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar prófanir eiga ekki við fyrir þessa sameind. Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á dýrum til að ganga úr skugga um krabbameinsvaldandi möguleika rítúxímabs.

Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á áhrifum rítúxímabs eða rHuPH20 á frjósemi. Í rannsóknum á almennum eituráhrifum hjá cynomolgus öpum komu ekki fram nein skaðleg áhrif á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri. Ekki var heldur sýnt fram á að rHuPH20 hefði áhrif á gæði sæðis.

Í rannsóknum á þroskun fósturvísa og fóstura hjá músum olli rHuPH20 minnkaðri fósturþyngd og skertri hreiðrun (implantation) við almenna útsetningu sem var meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum.

Engar vísbendingar liggja fyrir um vansköpun vegna almennrar útsetningar fyrir rHuPH20.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýalúrónídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (recombinant human hyaluronidase, rHuPH20)

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat

α,α -trehalósa tvíhýdrat

L-metionín

Pólýsorbit 80 (E433)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli MabThera stungulyfs til notkunar undir húð og sprautuhluta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati, sprautunála úr ryðfríu stáli eða tappa úr pólýetýleni fyrir Luer-stúta.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Rofið hettuglas

Þegar MabThera stungulyf til notkunar undir húð hefur verið dregið upp í sprautu úr hettuglasi er það eðlis- og efnafræðilega stöðugt í 48 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við 30°C í daufri dagsbirtu.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lausnin er ekki notuð strax skal útbúa hana við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður. Geymslutímar og geymsluskilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ólituð hettuglös úr gleri af tegund I með bútýl gúmmítappa með álhettu og bláum plastflipa, sem innihalda 1.600 mg/13,4 ml af rítúxímabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

MabThera kemur í sæfðum, einnota hettuglösum án rotvarnarefna og pýrógena. Nota á sæfða sprautunál og sprautu til að útbúa MabThera. Á hettuglösunum er límmiði þar sem styrkur, íkomuleið og ábending eru tilgreind. Fyrir notkun á að fjarlægja þennan límmiða af hettuglasinu og líma hann á sprautuna. Við förgun á sprautum og öðrum beittum hlutum á að fylgja eftirtöldum leiðbeiningum til hins ítrasta:

- Aldrei á að endurnota nálar eða sprautur
- Setja á allar notaðar nálar og sprautur í þar til gerð nálarheld flát til förgunar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/067/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júní 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/en>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
Bandaríkin

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
Bandaríkin

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Þýskalandi

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- **Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.**
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Aðrar ábendingar en krabbamein:

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem búast má við að ávísi MabThera fái eftirtaldar upplýsingar:

Samantekt á eiginleikum lyfs

Öryggiskort fyrir sjúklinga

Öryggiskort til sjúklinga sem fá MabThera við öðrum ábendingum en krabbameini skal innihalda upplýsingar um eftirtalin lykilatriði:

- Mikilvægi þess að bera kortið ávallt á sér og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem leitað er til
- Varnaðarorð um hættu á sýkingum og PML, þar á meðal einkenni
- Mikilvægi þess að leita til læknisins ef vart verður við einkenni

Öryggiskort til sjúklinga verður að útbúa í samráði við yfirvöld í hverju landi fyrir sig áður en því er dreift.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

MabThera 100 mg innrennslisþykkni, lausn

rítúxímab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 10 mg/ml af rítúxímabi.

3. HJÁLPAREFNI

Natríum cítrat, pólýsorbit 80, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg / 10 ml

2 hettuglös 10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/98/067/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

MabThera 100 mg innrennslisþykkni, lausn

rítúxímab

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 ml hettuglas (10 mg/ml)

100 mg / 10 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

MabThera 500 mg innrennslisþykkni, lausn

rítúxímab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 10 mg/ml af rítúxímabi.

3. HJÁLPAREFNI

Natríum cítrat, pólýsorbit 80, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

500 mg / 50 ml

1 hettuglas 50 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/98/067/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

MabThera 500 mg Innrennslisþykkni, lausn

rítúxímab

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 ml hettuglas (10 mg/ml)

500 mg / 50 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

MabThera 1400 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð

rítúxímab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 1400 mg/11,7 ml af rítúxímabi.

3. HJÁLPAREFNI

Manna hýalúrónídasi, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20)

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat

α,α -trehalósa tvíhýdrat

L-metiónín

Pólýsorbit 80

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1.400 mg / 11,7 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/067/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

MabThera 1400 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð

rítúxímab

Undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Aðeins til notkunar undir húð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.400 ml/11,7 ml

6. ANNAÐ

Upplýsingar sem koma eiga fram á límmiða sem hægt er að fjarlægja

Lot

MabThera 1400 mg

rítúxímab

1.400 mg/11,7 ml

s.c. við NHL

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

MabThera 1600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð

rítúxímab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 1600 mg/13,4 ml af rítúxímabi.

3. HJÁLPAREFNI

Manna hýalúrónídasi, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20)

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat

α,α -trehalósa tvíhýdrat

L-metiónín

Pólýsorbit 80

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1.600 mg / 13,4 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/067/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

MabThera 1600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð

rítúxímab

Undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Aðeins til notkunar undir húð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.600 ml/13,4 ml

6. ANNAÐ

Upplýsingar sem koma eiga fram á límmiða sem hægt er að fjarlægja

Lot

MabThera 1600 mg

rítúxímab

1.600 mg/13,4 ml

s.c. við CLL

ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLINGA MEÐ AÐRA SJÚKDÓMA EN KRABBAMEIN

MabThera öryggiskort fyrir sjúklinga með aðra sjúkdóma en krabbamein

Hvers vegna fékk ég þetta kort?

Þetta lyf getur aukið hættuna á að þú fái sýkingar. Á kortinu eru upplýsingar um:

- Hvað þú þarft að vita áður en þú færð MabThera
- Hver einkenni sýkinga eru
- Hvað á að gera ef þú heldur að þú sért hugsanlega að fá sýkingu.

Aftan á kortinu er einnig nafn þitt og nafn og símanúmer lækis þíns.

Hvað á ég að gera við þetta kort?

- Berðu þetta kort ávallt á þér – t.d. í veski eða handtösku.
- Sýndu öllum læknum, hjúkrunarfræðingum og tannlæknum sem þú leitar til þetta kort - ekki einungis þeim sérfræðingi sem ávísar MabThera handa þér.

Berðu kortið á þér í 2 ár eftir að þú færð síðasta skammtinn af MabThera. Það er vegna þess að aukaverkanir geta komið fram mörgum mánuðum eftir meðferðina.

Hvenær má ég ekki fá MabThera?

Þú átt ekki að fá meðferð með MabThera ef þú ert með virka sýkingu eða verulega bælt ónæmiskerfi.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur eða hefur áður tekið lyf sem gætu haft áhrif á ónæmiskerfið, þ.m.t. krabbameinslyf.

Hver eru einkenni sýkingar?

Vertu á varðbergi gagnvart eftirtöldum einkennum sýkinga:

- Þrálátum hita eða hósta
- Þyngdartapi
- Verk án áverka
- Almennri vanlíðan eða sleni.

Segðu lækni eða hjúkrunarfræðingi strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum

Segðu þeim líka frá því að þú fái meðferð með MabThera.

Hvað annað þarf ég að vita?

MabThera getur örsjaldan valdið alvarlegri sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). Hún getur reynst banvæn.

- Meðal einkenna PML eru:
 - Rugl, minnisleysi og vandamál við hugsun
 - Jafnvægistap eða breytingar á því hvernig þú gengur eða talar
 - Minnkaður styrkur eða máttleysi öðrum megin í líkamanum
 - Þokusjón eða sjóntap.

Segðu lækni eða hjúkrunarfræðingi strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum. Segðu þeim líka frá því að þú fái meðferð með MabThera.

Hvar fæ ég frekari upplýsingar?

Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum í MabThera pakkningunni.

Upphafsdagur meðferðar og upplýsingar um lækni og sjúkling

Dagsetning síðasta innrennslis: _____

Dagsetning fyrsta innrennslis: _____

Nafn sjúklings: _____

Nafn lækis: _____

Símanúmer lækis: _____

Vertu viss um að hafa með þér lista yfir öll lyf sem þú tekur í hvert skipti sem þú ferð til heilbrigðisstarfsmanns.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur spurningar um upplýsingarnar á þessu korti.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MabThera 100 mg innrennslisþykkni, lausn

MabThera 500 mg innrennslisþykkni, lausn
rítúxímab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MabThera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér MabThera
3. Hvernig gefa á MabThera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MabThera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MabThera og við hverju það er notað

Hvað er MabThera

MabThera inniheldur virka efnið rítúxímab. Það er af tiltekinni gerð próteina sem nefnist einstofna mótefni. Efnið binst yfirborði tiltekinnar tegundar hvíttra blóðkorna sem nefnast B eitilfrumur. Þegar rítúxímab binst yfirborði þess konar frumu veldur það dauða frumunnar.

Við hverju er MabThera notað

MabThera er notað til meðferðar við nokkrum mismunandi sjúkdómum hjá fullorðnum og börnum. Læknirinn gæti ávísað MabThera til meðferðar við:

a) Eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð

Þetta er sjúkdómur í eitilvef (hluti ónæmiskerfisins), sem hefur áhrif á tiltekna tegund hvíttra blóðkorna sem nefnast B eitilfrumur.

MabThera má nota handa fullorðnum sjúklingum, eitt sér eða ásamt krabbameinslyfjum.

Hjá fullorðnum sjúklingum sem svara meðferðinni má nota MabThera sem viðhaldsmeðferð í 2 ár eftir að upphafsmeðferð lýkur.

Hjá börnum og unglingum er MabThera gefið ásamt krabbameinslyfjum.

b) Langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) er algengasta tegund hvítblæðis hjá fullorðnum. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði hefur áhrif á tiltekna eitilfrumu, B-frumuna, sem er upprunnin í beinmerg og þroskast í eitlum. Sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði hafa of margar óeðlilegar eitilfrumur sem safnast aðallega fyrir í beinmerg og blóði. Fjölgun þessara óeðlilegu B-eitilfrumna veldur einkennum þínum. MabThera ásamt krabbameinslyfjameðferð eyðileggur þessar frumur sem líffræðileg ferli fjarlægja smám saman úr líkamanum.

c) Iktsýki

MabThera er notað til meðferðar á iktsýki. Iktsýki er sjúkdómur í liðum. B eitilfrumur taka þátt í því að valda sumum þeim einkennum sem koma fram. MabThera er notað til meðferðar á iktsýki hjá fólki sem hefur þegar reynt önnur lyf, en þau lyf hafa annaðhvort hætt að verka, hafa ekki verkað nægilega vel eða hafa valdið aukaverkunum. MabThera er venjulega tekið með öðru lyfi sem kallast metótrexat.

MabThera hægir á þeim skemmdum sem iktsýkin veldur á liðum og bætir hæfni þína til daglegra athafna.

Besta svörunin við MabThera sést hjá þeim sem hafa jákvæð blóðpróf fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor, RF) og/eða mótefnum gegn hringlaga sítrúllínuruðu peptíði (anti-Cyclic Citrullinated Peptide, and-CCP). Þessi próf eru oft jákvæð hjá sjúklingum með iktsýki og aðstoða við staðfestingu sjúkdómsgreiningarinnar.

d) Hnúðaðabólga eða smásæ fjölæðabólga

MabThera er notað til meðferðar fullorðinna og barna 2 ára og eldri við hnúðaðabólgu (granulomatosis with polyangiitis, áður nefnd Wegener's æðabólga) eða smásærri fjölæðabólgu (microscopic polyangiitis), notað ásamt barksterum.

Hnúðaðabólga og smásæ fjölæðabólga eru tvær tegundir bólgu í æðum, sem einkum hafa áhrif á lungu og nýru en geta einnig haft áhrif á önnur líffæri. B-eitilfrumur eiga þátt í tilurð þessara sjúkdóma.

e) Langvinn blöðrusótt

MabThera er notað til meðferðar sjúklinga með miðlungi alvarlega eða alvarlega langvinna blöðrusótt. Langvinn blöðrusótt er sjálfsofnæmissjúkdómur sem veldur sársaukafullum blöðrum á húð og í slímhúð í munni, nefi, koki og kynfærum.

2. Áður en byrjað er að gefa þér MabThera

Þú mátt ekki fá MabThera ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir rítúxímabi, öðrum próteinum sem líkjast rítúxímabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- þú ert með virka, alvarlega sýkingu.
- starfsemi ónæmiskerfis þíns er skert.
- þú ert með alvarlega hjartabilun eða alvarlegan ómeðhöndlaðan hjartasjúkdóm ásamt iktsýki, hnúðaðabólgu, smásærri fjölæðabólgu eða langvinnri blöðrusótt.

Ekki má gefa þér MabThera ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss um þetta, skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en MabThera er notað ef:

- þú ert hugsanlega með eða hefur einhvern tímann fengið lifrabólguþýkingu. Þetta er vegna þess að í einstaka tilvikum gæti MabThera valdið því að lifrabólga B verði aftur virk, sem getur reynst banvænt í örfáum tilvikum. Læknirinn mun fylgjast vel með einkennum um slíka sýkingu hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu B sýkingu.
- þú hefur einhvern tímann fengið hjartasjúkdóm (svo sem hjartaöng, hjartsláttarótt eða hjartabilun) eða öndunarerfiðleika.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera. Læknirinn gæti þurft að fylgjast sérlega vel með þér meðan á meðferð með MabThera stendur.

Leitaðu einnig ráða hjá læknum ef þú telur að þú gætir þurft bólusetningu á næstunni, þar með talin bólusetning sem þörf er á vegna ferðalaga til annarra landa. Sum bóluefni á ekki að gefa með MabThera eða mánuðina eftir að MabThera er gefið. Læknirinn mun athuga með bólusetningar fyrir meðferð með MabThera.

Ef þú ert með iktsýki, hnúðaeðabólgu, smásæja fjölæðabólgu eða langvinna blöðrusótt, láttu lækinn einnig vita

- ef þú telur að þú gætir verið með sýkingu, jafnvel væga sýkingu eins og kvef. Frumurnar sem MabThera hefur áhrif á hjálpa að vinna gegn sýkingum og þú ættir að bíða þar til sýkingin er horfin áður en þú færð MabThera. Láttu einnig lækinn vita ef þú ert oft með sýkingar eða ert með alvarlega sýkingu.

Börn og unglingar

Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins gerð

Nota má MabThera til meðferðar við eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð hjá börnum og unglingum 6 mánaða og eldri, nánar tiltekið CD20 jákvæðu, dreifðu stórfrumu B-eitilæxli (DLBCL), Burkitt eitilæxli (BL)/Burkitt hvítblæði (BAL) eða Burkitt-líku eitilæxli (BLL). Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér eða barni þínu er gefið þetta lyf ef þú eða barn þitt eru undir 18 ára aldri.

Hnúðaeðabólga eða smásæ fjölæðabólga

Nota má MabThera til meðferðar barna og unglinga, 2 ára og eldri, við hnúðaeðabólgu (áður nefnd Wegener's æðabólga) og smásærri fjölæðabólgu. Ekki liggja fyrir miklar upplýsingar um notkun MabThera handa börnum og unglingum með aðra sjúkdóma.

Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér eða barni þínu er gefið þetta lyf ef þú eða barn þitt eru undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða MabThera

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að MabThera getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun MabThera.

Einkum er mikilvægt að þú látir lækinn vita:

- ef þú tekur lyf við háum blóðþrýstingi. Þú gætir verið beðin(n) um að taka ekki þau lyf í 12 klukkustundir áður en þú færð MabThera. Þetta er vegna þess að blóðþrýstingur fellur hjá sumum sjúklingum meðan þeir fá MabThera.
- ef þú hefur einhvern tímann notað lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið – svo sem krabbameinslyf eða ónæmisbælandi lyf.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera.

Meðganga og brjóstgjöf

Greina verður lækni eða hjúkrunarfræðingi frá þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Þetta er vegna þess að MabThera getur farið yfir fylgju og haft áhrif á barnið.

Ef þú getur orðið þunguð, verður þú og maki þinn að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með MabThera stendur og í 12 mánuði eftir að þú færð síðustu meðferð með MabThera.

MabThera berst í brjóstamjólki í mjög litlu magni. Þar sem langtímaáhrif á brjóstabörn eru ekki þekkt er í varúðarskyni ekki ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með MabThera stendur og í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort MabThera hefur áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

MabThera inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 52,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 10 ml hettuglasi og 263,2 mg af natríum í hverju 50 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 2,6% (fyrir 10 ml hettuglas) og 13,2% (fyrir 50 ml hettuglas) af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig gefa á MabThera

Hvernig er lyfið gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af meðferð með MabThera munu gefa þér lyfið. Fylgst verður náði með þér meðan þú færð lyfið, ef einhverjar aukaverkanir skyldu koma fram.

Þér verður gefið MabThera með innrennsli í bláæð.

Lyf sem eru gefin fyrir hverja gjöf MabThera

Áður en þér er gefið MabThera verða þér gefin önnur lyf (lyfjaforgjöf) til að koma í veg fyrir eða draga úr hugsanlegum aukaverkunum.

Hversu mikið munt þú fá af lyfinu og hve oft munt þú fá meðferð

a) Ef þú ert á meðferð við eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð

- Ef þú færð MabThera eitt sér
Þú færð MabThera einu sinni í viku í 4 vikur. Meðferðarlotur verða hugsanlega endurteknar.
- Ef þú færð MabThera ásamt krabbameinslyfjum
Þú færð MabThera á sömu dögum og krabbameinslyfin. Þau eru yfirleitt gefin á 3 vikna fresti, allt að 8 sinnum
- Ef þú svarar meðferðinni vel gætir þú fengið MabThera viðhaldsmeðferð á 2 eða 3 mánaða fresti í tvö ár. Læknirinn getur breytt þessu eftir því hve vel þú svarar lyfinu.
- Ef þú ert yngri en 18 ára munt þú fá MabThera ásamt krabbameinslyfjum. Þú munt fá MabThera allt að 6 sinnum á 3,5 – 5,5 mánaða tímabili.

b) Ef þú ert á meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Ef MabThera er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð, er gefið MabThera innrennsli í upphafi fyrstu meðferðarlotu og síðan á 1. degi hvernar meðferðarlotu, í 6 meðferðarlotur samanlagt. Tímalengd hvernar meðferðarlotu er 28 dagar. Krabbameinslyfjameðferð ætti að gefa eftir MabThera innrennsli. Læknirinn mun ákveða hvort ætti að gefa samhliða stuðningsmeðferð.

c) Ef þú ert á meðferð við iktsýki

Hver lota meðferðarinnar samanstendur af tveimur aðskildum innrennslum sem eru gefin með 2 vikna millibili. Endurteknar lotur af MabThera meðferð eru mögulegar. Læknirinn mun ákveða eftir einkennum sjúkdómsins hvenær þú átt að fá aftur MabThera. Þetta getur verið að nokkrum mánuðum liðnum.

d) Ef þú ert á meðferð við hnúðaaðabólgu eða smásærri fjölæðabólgu

Meðferð með MabThera er fólgin í fjórum innrennslum með viku millibili. Yfirleitt eru barksterar gefnir með sprautu fyrir upphaf meðferðar með MabThera. Læknirinn gæti hvenær sem er látið þig fá barkstera til inntöku við sjúkdómi þínum.

Ef þú ert 18 ára eða eldri og svarar meðferðinni vel gætir þú fengið MabThera sem viðhaldsmeðferð. Hún er gefin sem tvö innrennsli með tveggja vikna millibili, sem fylgt er eftir með einu innrennsli á 6 mánaða fresti í a.m.k. 2 ár. Læknirinn gæti ákveðið að veita þér lengri meðferð með MabThera (í allt að 5 ár), eftir því hvernig þú svarar meðferð með lyfinu.

e) Ef þú ert á meðferð við langvinnri blöðrusótt

Í hverri meðferðarlotu færð þú tvö innrennsli með tveggja vikna millibili. Ef þú svarar meðferðinni vel gætir þú fengið MabThera sem viðhaldsmeðferð. Hún verður gefin 1 ári og 18 mánuðum eftir upphaflegu meðferðina og síðan á 6 mánaða fresti eftir þörfum eða þar til læknirinn ákveður að breyta því, eftir því hvernig þú bregst við lyfinu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanirnar eru vægar eða miðlungs alvarlegar en sumar eru alvarlegar og gætu krafist meðferðar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sumar aukaverkanirnar verið banvænar.

Innrennslisviðbrögð

Á eða innan fyrstu 24 klukkustunda innrennslisins getur komið fram hiti, hrollur og skjálfti. Sjaldnar fá sumir sjúklingar verk á innrennslisstað, blöðrur, kláða, ógleði, þreytu, höfuðverk, öndunarerfiðleika, hækkaðan blóðþrýsting, hvæsandi öndunarhljóð, óþægindi í hálsi, þrota í tungu eða hálsi, nefrennslis eða kláða í nefi, uppköst, hörundsroða eða hjartsláttarónot, hjartaáfall eða blóðflögum fækkar. Ef þú ert með hjartasjúkdóm eða hjartaöng, þá geta þessi einkenni versnað. **Láttu þann sem gefur innrennslid strax vita** ef einhver þessara einkenna koma fram hjá þér eða barni þínu, þar sem kannski þarf að hægja á innrennslinu eða stöðva það. Þú gætir þurft viðbótar meðferð eins og andhistamín eða parasetamól. Þegar einkennin eru horfin eða hafa lagast má halda innrennslinu áfram. Þessi viðbrögð eru ekki eins líkleg eftir annað innrennslis. Ef innrennslisviðbrögð þín eru alvarleg gæti lækningin ákveðið að hætta meðferð með MabThera.

Sýkingar

Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni sýkingar koma fram hjá þér eða barni þínu, þ.m.t.:

- hiti, hósti, hálsbólga, sársauki við þvaglát eða slappleiki eða almennur lasleiki.
- minnistap, erfiðleikar við að hugsa, erfiðleikar við gang eða tap á sjón – þetta getur stafað af mjög sjaldgæfri heilasýkingu, sem hefur reynst banvæn (ágeng fjölhreidda innlyksuheilabólga, PML).
- hiti, höfuðverkur og stífleiki í hálsi, ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), persónuleikabreytingar, ofskynjanir, breytt meðvitund, flogaköst eða dá – þetta getur stafað af alvarlegri heilasýkingu (heilahimnu- og heilabólgu af völdum enteróveira) sem getur reynst banvæn.

Þú gætir verið líklegri til að fá sýkingu meðan á meðferð með MabThera stendur.

Þetta er oft kvef, en einnig hafa komið upp tilvik lungnabólgu, þvagfærasýkinga eða alvarlegra veirusýkinga. Þessar aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan, undir „Aðrar aukaverkanir“.

Ef þú ert í meðferð við iktsýki, hnúðaðabólgu, smásærri fjölæðabólgu eða langvinnri blöðrusótt er þessar upplýsingar einnig að finna á öryggiskorti fyrir sjúklinga sem lækningin hefur látið þig fá. Áríðandi er að þú geymir þetta öryggiskort og sýnir maka þínum eða þeim sem annast þig.

Húðviðbrögð

Örsjaldan getur komið fram alvarleg blöðrumyndun í húð sem getur verið lífshættuleg. Roði, oft í tengslum við blöðrur, getur komið fram á húð eða slímhúð, svo sem í munni, á kynfærum eða augnlokum, og getur hiti fylgt þessu. **Segðu læknum þínum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.**

Meðal annarra aukaverkana eru:

- a) **Ef þú eða barn þitt fáið meðferð við eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð eða langvinnu eitilfrumukrabbameini**

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bakteríu- eða veirusýkingar, berkjubólga,
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna, með eða án hita, lítill fjöldi blóðflagna,
- ógleði,
- blettaskalli, kuldahrollur, höfuðverkur,
- skert ónæmi - vegna minna magns mótefna (IgG immúnóglóbúlína) í blóðinu, sem eru hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðsýking, lungnabólga, ristill, kvef, berkjusýkingar, sveppasýkingar, sýkingar af óþekktum uppruna, skútabólga, lifrabólga B,
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi), lítill fjöldi allra blóðfrumna,
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- blóðsykurshækkun, þyngdartap, þroti í andliti og líkama, hækkuð gildi ensímsins LDH í blóði, kalsíumlækkun í blóði,
- óeðlileg skynjun í húð, svo sem doði, náladofi, sviði, gæsaþrá, skert snertiskyn,
- eirðarleysi, vandamál við að sofna,
- mikill roði í andliti og annars staðar á líkamanum vegna æðavíkkunar,
- sundl, kvíði,
- aukin táramyndun, kvillar í tárögöngum, augnbólga (tárubólga),
- suð fyrir eyrum, verkur í eyrum,
- hjartasjúkdómar, svo sem hjartaáfall, hjartsláttartruflanir eða hraður hjartsláttur,
- hár eða lágur blóðþrýstingur (lágur blóðþrýstingur einkum þegar risið er á fætur),
- vöðvasamdráttur í loftvegum sem veldur hvæsandi öndunarhljóðum (berkjukrampi), bólga, erting í lungum, hálsi eða ennis- og nefholum, mæði, nefrennsli,
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir, erting og/eða sáramyndun í hálsi og munni, kyngingarerfiðleikar, hægðatregða, meltingartruflanir,
- átraskanir: of lítil fæðuneysla sem leiðir til þyngdartaps,
- ofsakláði, aukin svitamyndun, nætursviti,
- vöðvakvillar – svo sem aukin vöðvaspenna, lið- eða vöðvaverkir, verkur í baki og hálsi,
- æxlisverkir,
- almenn vanlíðan eða óþægindi og þreyta, skjálfti, influensulík einkenni,
- bilun í mörgum líffærum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- blóðstorkukvillar, minnkuð myndun rauðra blóðkorna og aukin eyðing rauðra blóðkorna (vanmyndunar- og rauðalosblóðleysi), bólgur eða stækkaðir eitlar,
- depurð og almennur skortur á áhuga eða ánægju, taugaveiklun,
- bragðtruflanir – svo sem breytingar á bragðskyni,
- hjartasjúkdómar, svo sem hægari hjartsláttur eða verkur fyrir brjósti (hjartaöng),
- astmi, of lítið súrefnisflæði til vefja,
- þrútin kviður.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- tímabundin aukning á magni tiltekinna mótefna í blóði (IgM immúnóglóbúlín), raskanir á efnasamsetningu blóðs vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna,
- taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum, andlitslömum,
- hjartabilun,
- bólga í æðum, þ.m.t. bólga sem leiðir til húðeinkenna,
- öndunarbilun,
- skemmd á þarmavegg (götun),
- alvarleg húðvandamál sem valda blóðrumyndun í húð sem getur verið lífshættuleg. Roði, oft í tengslum við blóðrur, getur komið fram á húð eða slímhúð, svo sem í munni, á kynfærum eða augnlökum, og getur hiti fylgt þessu,
- nýrnabilun,
- alvarlegt sjóntap.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- síðbúin fækkun hvítra blóðfrumna,
- innrennslistengd tafarlaus fækkun blóðflagna (afturkræf), getur í sjaldgæfum tilvikum verið banvæn,

- heyrnartap, tap á annarri skynjun,
- sýking/bólga í heila og heilahimnum (heilahimnu- og heilabólga af völdum enteróveiru).

Börn og unglingar með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð:

Almennt eru aukaverkanir hjá börnum og unglingum með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð svipaðar og hjá fullorðnum með eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð eða langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Algengustu aukaverkanir eru hiti ásamt lágu gildum tiltekinnar tegundar hvítra blóðkorna (daufkyrninga), bólga og sár á slímhúð í munni, auk ofnæmisviðbragða.

b) Ef þú ert á meðferð við iktsýki

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar, svo sem lungnabólga (af völdum baktería),
- verkur við þvaglát (sýking í þvagrás),
- ofnæmisviðbrögð sem líklegast er að komi fram meðan á innrennsli stendur, en geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennsli,
- breytingar á blóðþrýstingi, ógleði, útbrot, hiti, kláði, nefrennsli eða nefstífla ásamt hnerra, skjálfti, hraður hjartsláttur og þreyta,
- höfuðverkur,
- breytingar á niðurstöðum rannsókna sem lækinn gerir. Meðal þeirra er minnkun á magni tiltekinnar próteina í blóðinu (immúnóglóbúlína) sem eru hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar, svo sem berkjubólga (bronkítis),
- þrýstingstilfinning eða verkur með slætti fyrir aftan nef, kjálka og augu (skútabólga), kviðverkir, uppköst og niðurgangur, öndunarerfiðleikar,
- sveppasýking á fótum,
- hátt kólesterólgildi í blóði,
- óeðlileg tilfinning í húð, svo sem dofi, náladofi, stingur eða sviði, settaugarbólga, mígreni, svimi,
- hárlos,
- kvíði, þunglyndi,
- meltingartruflanir, niðurgangur, bakflæði, erting og/eða sár í koki og munni,
- verkir í maga, baki, vöðvum og/eða liðum.

Sjaldgæfar aukaverkanir MabThera (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- vökvasöfnun í andliti og á búk,
- bólga, erting og/eða þyngsli fyrir brjósti (lungum) og í hálsi, hósti,
- húðviðbrögð, m.a. ofsakláði, kláði og útbrot,
- ofnæmisviðbrögð svo sem sog- eða blísturshljóð við öndun, andnað, bólga í andliti og á tungu, yfirlið.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- margþætt einkenni sem koma fram innan fárra vikna eftir innrennsli MabThera og felur m.a. í sér ofnæmisviðbrögð svo sem útbrot, kláða, liðverki, bólgna eitla og hita,
- alvarleg blöðrumyndun í húð sem getur verið lífshættuleg. Roði, oft í tengslum við blöðrur, getur komið fram á húð eða slímhúð, svo sem í munni, á kynfærum eða augnlokum, og getur hiti fylgt þessu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarleg veirusýking,
- sýking/bólga í heila og heilahimnum (heilahimnu- og heilabólga af völdum enteróveiru).

Meðal annarra mjög sjaldgæfra aukaverkana af MabThera er fækkun hvíttra blóðfrumna (daufkyrninga) sem eru hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar (sjá upplýsingar um **Sýkingar** í þessum kafla).

c) Ef þú eða barn þitt er(t) á meðferð við hnúðaeðabólgu eða smásærri fjölæðabólgu

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar svo sem brjóstholssýkingar, þvagrásarsýkingar (verkur við þvaglát), kvef og áblástur (herpes sýkingar),
- ofnæmisviðbrögð sem líklegast er að komi fram meðan á innrennsli stendur, en geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennsli,
- niðurgangur,
- hósti eða mæði,
- blóðnasir,
- hækkaður blóðþrýstingur,
- verkir í liðum eða baki,
- vöðvakippir eða skjálfti,
- sundtilfinning,
- skjálfti (titringur, oft í höndum),
- svefnvandamál (svefnleysi),
- þroti á höndum eða ökkum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- meltingartruflanir,
- hægðatregða,
- útbrot á húð, þ.m.t. þrymlabólur eða blettir,
- hitapöt eða roði í húð,
- hiti,
- nefstífla eða nefrennsli,
- stífir eða aumir vöðvar,
- verkur í vöðvum, höndum eða fótum,
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi),
- fækkun blóðflagna í blóði,
- aukning á þéttni kalíums í blóði,
- hjartsláttarbreytingar eða óvenjulega hraður hjartsláttur.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- alvarleg blöðrumyndun í húð sem getur verið lífshættuleg. Roði, oft í tengslum við blöðrur, getur komið fram á húð eða slímhúð, svo sem í munni, á kynfærum eða augnlokum, og getur hiti fylgt þessu,
- endurvirkjun lifrabólgu B.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarleg veirusýking,
- sýking/bólga í heila og heilahimnum (heilahimnu- og heilabólga af völdum enteróveiru).

Börn og unglingar með hnúðaeðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu

Almennt eru aukaverkanir hjá börnum og unglingum með hnúðaeðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaeðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu. Algengustu aukaverkanir sem sástu voru sýkingar, ofnæmisviðbrögð og ógleði.

d) Ef þú ert á meðferð við langvinnri blöðrusótt

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð sem líklegast er að komi fram meðan á innrennsli stendur, en geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennsli,

- höfuðverkur,
- sýkingar, svo sem í brjóstholi,
- viðvarandi þunglyndi,
- hárlos.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar svo sem kvef, herpes sýkingar, augnsýking, þruska í munni og þvagfærasýkingar (verkur við þvaglát),
- geðkvillar svo sem pirringur og þunglyndi,
- húðkvillar svo sem kláði, ofsakláði og góðkynja hnútar,
- þreytu- eða sundltilfinning,
- hiti,
- verkur í liðum eða baki,
- magaverkur,
- vöðvaverkur,
- óvenjulega hraður hjartsláttur.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- alvarleg veirusýking,
- sýking/bólga í heila og heilahimnum (heilahimnu- og heilabólga af völdum enteróveiru).

MabThera getur einnig valdið breytingum á niðurstöðum rannsókna sem læknirinn gerir.

Ef þú færð MabThera ásamt öðrum lyfjum, getur verið að sumar þær aukaverkanir sem þú gætir fengið stafi af þeim lyfjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MabThera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir fyrning. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

MabThera inniheldur

- Virka efnið er rítúxímab.
10 ml hettuglasið inniheldur 100 mg af rítúxímabi (10 mg/ml).
50 ml hettuglasið inniheldur 500 mg af rítúxímabi (10 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru natríum cítrat, pólýsorbit 80, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „MabThera inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti MabThera og pakkningastærðir

MabThera er tær, litlaus lausn sem kemur sem innrennsliþpykkni, lausn.
10 ml hettuglas – pakkning með 2 hettuglösum.
50 ml hettuglas – pakkning með 1 hettuglasi.

Markaðsleyfishafi

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MabThera 1400 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð rítúxímab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MabThera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér MabThera
3. Hvernig gefa á MabThera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MabThera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MabThera og við hverju það er notað

Hvað er MabThera?

MabThera inniheldur virka efnið rítúxímab. Það er af tiltekinni gerð próteina sem nefnist einstofna mótefni. Efnið binst yfirborði tiltekinnar tegundar hvíttra blóðkorna sem nefnast B eítílfrumur. Þegar rítúxímab binst yfirborði þess konar frumu veldur það dauða frumunnar.

MabThera er fáanlegt sem innrennslislyf (sem nefnist MabThera 100 mg eða MabThera 500 mg innrennslisþykki, lausn) og sem stungulyf undir húð (sem nefnist MabThera 1.400 mg eða MabThera 1.600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð).

Við hverju er MabThera notað?

MabThera 1.400 mg er notað til meðferðar fullorðinna við eítílfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð.

- Þetta er sjúkdómur í eítílvef (hluti ónæmiskerfisins), sem hefur áhrif á tiltekna tegund hvíttra blóðkorna sem nefnast B eítílfrumur.

MabThera 1.400 mg má nota eitt sér eða ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Þér verður gefið MabThera með innrennsli í bláæð við upphaf meðferðarinnar.

Eftir fyrstu meðferðarlotuna verður þér gefið MabThera með inndælingu undir húð. Læknir þinn ákveður hvenær byrjað verður að gefa þér MabThera með inndælingu.

Hjá sjúklingum sem svara meðferðinni má nota MabThera sem viðhaldsmeðferð í 2 ár eftir að upphafsmeðferð lýkur.

2. Áður en byrjað er að gefa þér MabThera

Ekki má gefa þér MabThera

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rítúxímabi, öðrum svipuðum próteinum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hýalúróníðasa (ensím sem eykur frásog virka efnisins eftir inndælingu).
- ef þú ert með virka, alvarlega sýkingu.
- ef starfsemi ónæmiskerfis þíns er skert.

Ekki má gefa þér MabThera ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en MabThera er notað ef:

- þú ert hugsanlega með eða hefur einhvern tímann fengið lifrabólguþýkingu. Þetta er vegna þess að í einstaka tilvikum gæti MabThera valdið því að lifrabólga B verði aftur virk, sem getur reynst banvænt í örfáum tilvikum. Læknirinn mun fylgjast vel með einkennum um slíka sýkingu hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu B sýkingu.
- þú hefur einhvern tímann fengið hjartasjúkdóm (svo sem hjartaöng, hjartsláttarónot eða hjartabilun) eða öndunarerfiðleika.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera. Læknirinn gæti þurft að fylgjast sérlega vel með þér meðan á meðferð með MabThera stendur.

Leitaðu einnig ráða hjá læknum ef þú telur að þú gætir þurft bólusetningu á næstunni, þar með talin bólusetning sem þörf er á vegna ferðalaga til annarra landa. Sum bóluefni á ekki að gefa með MabThera eða mánuðina eftir að MabThera er gefið. Læknirinn mun athuga með bólusetningar fyrir meðferð með MabThera.

Börn og unglingar

Ræddu við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér eða barni þínu er gefið þetta lyf ef þú eða barn þitt eru undir 18 ára aldri. Þetta er vegna þess að ekki liggja fyrir miklar upplýsingar um notkun MabThera handa börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða MabThera

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruleyf. Þetta er vegna þess að MabThera getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun MabThera.

Einkum er mikilvægt að þú látir lækinn vita:

- ef þú tekur lyf við háum blóðþrýstingi. Þú gætir verið beðin(n) um að taka ekki þau lyf í 12 klukkustundir áður en þú færð MabThera. Þetta er vegna þess að blóðþrýstingur fellur hjá sumum sjúklingum meðan þeir fá MabThera.
- ef þú hefur einhvern tímann notað lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið – svo sem krabbameinslyf eða ónæmisbælandi lyf.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera.

Meðganga og brjóstgjöf

Greina verður lækni eða hjúkrunarfræðingi frá þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Þetta er vegna þess að MabThera getur farið yfir fylgju og haft áhrif á barnið.

Ef þú getur orðið þunguð, verður þú og maki þinn að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með MabThera stendur og í 12 mánuði eftir að þú færð síðustu meðferð með MabThera.

MabThera berst í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Þar sem langtímaáhrif á brjóstabörn eru ekki þekkt er í varúðarskyni ekki ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með MabThera stendur og í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort MabThera hefur áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

MabThera inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 11,7ml hettuglasi, þ.e.a.s. er nánast natríumsnautt.

3. Hvernig gefa á MabThera

Hvernig er lyfið gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af meðferð með MabThera munu gefa þér lyfið. Fylgst verður náði með þér meðan þú færð lyfið, ef einhverjar aukaverkanir skyldu koma fram.

Þér verður gefið MabThera með innrennsli í bláæð við upphaf meðferðarinnar.

Eftir fyrstu meðferðarlotuna verður þér gefið MabThera með inndælingu undir húð á u.þ.b. 5 mínútum. Á hettuglasinu er límmiði með upplýsingum um lyfið, sem hægt er að fjarlægja. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu festa þennan límmiða á sprautuna áður en inndælingin er gefin.

Læknir þinn ákveður hvenær byrjað verður að gefa þér MabThera með inndælingu.

Lyfinu er sprautað undir húð á kviðvegg, en ekki öðrum hlutum líkamans, og ekki þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð eða í fæðingarbletti eða ör.

Lyf sem eru gefin fyrir hverja gjöf MabThera

Áður en þér er gefið MabThera verða þér gefin önnur lyf (forlyfjagjöf) til að koma í veg fyrir eða draga úr hugsanlegum aukaverkunum.

Hversu mikið munt þú fá af lyfinu og hve oft munt þú fá meðferð

- Þú færð MabThera á sömu dögum og krabbameinslyfin. Þau eru yfirleitt gefin á 3 vikna fresti, allt að 8 sinnum
 - Ef þú svarar meðferðinni vel gætir þú fengið MabThera viðhaldsmeðferð á 2 eða 3 mánaða fresti í tvö ár.
- Læknirinn getur breytt þessu eftir því hve vel þú svarar lyfinu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir eru vægar eða miðlungi alvarlegar, en sumar geta verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sumar þessara aukaverkana reynst banvænar.

Viðbrögð þar sem lyfinu er sprautað inn

Margir sjúklingar fá einhver staðbundin viðbrögð þar sem MabThera er sprautað inn. Meðal þeirra eru: verkur, þroti, mar, blæðing, húðroði, kláði og útbrot.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta meðferð þinni með MabThera ef þessar aukaverkanir eru alvarlegar.

Sýkingar

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einkenni sýkingar, þ.m.t.:

- hiti, hósti, hálsbólga, sársauki við þvaglát eða slappleiki eða almennur lasleiki.
- minnistap, erfiðleikar við að hugsa, erfiðleikar við gang eða tap á sjón – þetta getur stafað af mjög sjaldgæfri heilasýkingu, sem hefur reynst banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga, PML).

- hiti, höfuðverkur og stífleiki í hálsi, ósamhæðar hreyfingar (ataxia), persónuleikabreytingar, ofskynjanir, breytt meðvitund, flogaköst eða dá – þetta getur stafað af alvarlegri heilasýkingu (heilahimnu- og heilabólgu af völdum enteróveira) sem getur reynst banvæn.

Þú gætir verið líklegri til að fá sýkingu meðan á meðferð með MabThera stendur. Þetta er oft kvef, en einnig hafa komið upp tilvik lungnabólgu eða þvagfærasýkinga. Þessar aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan, undir „Aðrar aukaverkanir“.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bakteríu- eða veirusýkingar, berkjubólga,
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna, með eða án hita, lítill fjöldi blóðflagna,
- ógleði,
- blettaskalli, kuldahrollur, höfuðverkur,
- skert ónæmi - vegna minna magns mótefna (IgG immúnóglóbúlína) í blóðinu sem eru hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðsýking, lungnabólga, ristill, kvef, berkjúsýkingar, sveppasýkingar, sýkingar af óþekktum uppruna, skútabólga, lifrabólga B,
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi), lítill fjöldi allra blóðfrumna,
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- blóðsykurhækkun, þyngdartap, þroti í andliti og líkama, hækkuð gildi ensímsins LDH í blóði, kalsíumlækkun í blóði,
- óeðlileg skynjun í húð, svo sem doði, náladofi, sviði, gæsaþrá, skert snertiskyn,
- eirðarleysi, vandamál við að sofna,
- mikill roði í andliti og annars staðar á líkamanum vegna æðavíkkunar,
- svimi, kvíði,
- aukin tármyndun, kvillar í tárögöngum, augnbólga (tárubólga),
- suð fyrir eyrum, verkur í eyrum,
- hjartasjúkdómar, svo sem hjartaáfall, hjartsláttartruflanir eða hraður hjartsláttur,
- hár eða lágur blóðþrýstingur (lágur blóðþrýstingur einkum þegar risið er á fætur),
- vöðvasamdráttur í loftvegum sem veldur hvæsandri öndunarhljóðum (berkjukrampi), bólga, erting í lungum, hálsi eða ennis- og nefholum, mæði, nefrennsli,
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir, erting eða sármyndun í hálsi og munni, kyngingarferfiðleikar, hægðatregða, meltingartruflanir,
- átraskanir, of lítill fæðuneysla sem leiðir til þyngdartaps,
- ofsakláði, aukin svitamyndun, nætursviti,
- vöðvakvillar – svo sem aukin vöðvaspenna, lið- eða vöðvaverkir, verkur í baki og hálsi,
- æxlistengdir verkir,
- almenn vanlíðan eða óþægindi og þreyta, skjálfti, inflúensulík einkenni,
- bilun í mörgum líffærum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóðstorkukvillar, minnkuð myndun rauðra blóðkorna og aukin eyðing rauðra blóðkorna (vanmyndunar- og rauðalosblóðleysi), bólgur eða stækkaðir eitlar,
- depurð og almennur skortur á áhuga eða ánægju, taugaveiklun,
- bragðtruflanir – svo sem breytingar á bragðskyni,
- hjartasjúkdómar – svo sem hægari hjartsláttur eða verkur fyrir brjósti (hjartaöng),
- astmi, of lítið súrefnisflæði til vefja,
- þrútin kviður.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- tímabundin aukning á magni tiltekinna mótefna í blóði (IgM immúnóglóbúlín), raskanir á efnasamsetningu blóðs vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna,
- taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum, andlitslömum,
- hjartabilun,
- bólga í æðum, þ.m.t. bólga sem leiðir til húðeinkenna,
- öndunarbílun,
- skemmd á þarmavegg (götun),
- alvarleg blöðrumyndun í húð sem getur verið lífshættuleg,
- nýrnabilun,
- alvarlegt sjóntap (merki um skemmdir á heilataugum).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni aukaverkana út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- síðkomin fækkun hvítra blóðfrumna,
- innrennslistengd tafarlaus fækkun blóðflagna - afturkræf, en getur í sjaldgæfum tilvikum verið banvæn,
- heyrnartap, tap á annarri skynjun,
- sýking/bólga í heila og heilahimnum (heilahimnu- og heilabólga af völdum enteróveiru).

MabThera getur einnig valdið breytingum á niðurstöðum rannsókna sem lækurinn gerir.

Ef þú færð MabThera ásamt öðrum lyfjum, getur verið að sumar þær aukaverkanir sem vart verður við stafi af þeim lyfjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MabThera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**MabThera 1400 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð inniheldur**

- Virka efnið er rítúxímab. Hvert hettuglas inniheldur 1400 mg/11,7 ml af rítúxímabi. Hver ml inniheldur 120 mg af rítúxímabi.
- Önnur innihaldsefni eru manna hýalúrónídasi, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat, α,α-trehalósa tvíhýdrat, L-metiónín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „MabThera inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti MabThera 1400 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð og pakkningastærðir

MabThera stungulyf til notkunar undir húð er tær eða ópalgljáandi, litlaus eða gulleitur vökvi, tilbúinn til notkunar í ólituðu hettuglasi úr gleri með tappa úr bútýlgúmmí, álhettu og fjarlægjanlegum flipa úr bleiku plasti.

Hvert hettuglas inniheldur 1400 mg/11,7 ml af rítúxímabi. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/en>.Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MabThera 1600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð rítúxímab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MabThera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér MabThera
3. Hvernig gefa á MabThera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MabThera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MabThera og við hverju það er notað

Hvað er MabThera?

MabThera inniheldur virka efnið rítúxímab. Það er af tiltekinni gerð próteina sem nefnist einstofna mótefni. Efnið binst yfirborði tiltekinnar tegundar hvítra blóðkorna sem nefnist B eitilfrumur. Þegar rítúxímab binst yfirborði þess konar frumu veldur það dauða frumunnar.

MabThera er fáanlegt sem innrennslislyf (sem nefnist MabThera 100 mg eða MabThera 500 mg innrennslisþykkni, lausn) og sem stungulyf undir húð (sem nefnist MabThera 1.400 mg eða MabThera 1.600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð).

Við hverju er MabThera notað?

MabThera 1.600 mg er notað til meðferðar fullorðinna við langvinnu eitilfrumuhvítblæði.

- Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) er algengasta tegund hvítblæðis hjá fullorðnum. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði hefur áhrif á tegund hvítra blóðkorna sem nefnist B-eitilfrumur, sem myndast í beinmerg og þroskast í eitlum. Sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði eru með of margar afbrigðilegar eitilfrumur, sem safnast einkum upp í beinmerg og blóði. Fjölgun þessara óeðlilegu B-eitilfrumna veldur einkennum sem þú gætir fundið fyrir.
MabThera ásamt krabbameinslyfjum eyðir þessum frumum, sem eru síðan fjarlægðar smám saman með líffræðilegum ferlum.

MabThera 1.600 mg er gefið ásamt krabbameinslyfjum.

Þér verður gefið MabThera með innrennsli í bláæð við upphaf meðferðarinnar.

Eftir fyrstu meðferðarlotuna verður þér gefið MabThera með inndælingu undir húð. Læknir þinn ákveður hvenær byrjað verður að gefa þér MabThera með inndælingu.

2. Áður en byrjað er að gefa þér MabThera

Ekki má gefa þér MabThera

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rítúxímabi, öðrum svipuðum próteinum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hýalúrónídasa (ensím sem eykur frásog virka efnisins eftir inndælingu).
- ef þú ert með virka, alvarlega sýkingu.

- ef starfsemi ónæmiskerfis þíns er skert.

Ekki má gefa þér MabThera ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en MabThera er notað ef:

- þú ert hugsanlega með eða hefur einhvern tímann fengið lifrabólguþýkingu. Þetta er vegna þess að í einstaka tilvikum gæti MabThera valdið því að lifrabólga B verði aftur virk, sem getur reynst banvænt í örfáum tilvikum. Læknirinn mun fylgjast vel með einkennum um slíka sýkingu hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu B sýkingu.
- þú hefur einhvern tímann fengið hjartasjúkdóm (svo sem hjartaöng, hjartsláttarónot eða hjartabilun) eða öndunarerfiðleika.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera. Læknirinn gæti þurft að fylgjast sérlega vel með þér meðan á meðferð með MabThera stendur.

Leitaðu einnig ráða hjá læknum ef þú telur að þú gætir þurft bólusetningu á næstunni, þar með talin bólusetning sem þörf er á vegna ferðalaga til annarra landa. Sum bóluefni á ekki að gefa með MabThera eða mánuðina eftir að MabThera er gefið. Læknirinn mun athuga með bólusetningar fyrir meðferð með MabThera.

Börn og unglingar

Ræddu við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér eða barni þínu er gefið þetta lyf ef þú eða barn þitt eru undir 18 ára aldri. Þetta er vegna þess að ekki liggja fyrir miklar upplýsingar um notkun MabThera handa börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða MabThera

Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að MabThera getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun MabThera.

Einkum er mikilvægt að þú látir lækni vita:

- ef þú tekur lyf við háum blóðþrýstingi. Þú gætir verið beðin(n) um að taka ekki þau lyf í 12 klukkustundir áður en þú færð MabThera. Þetta er vegna þess að blóðþrýstingur fellur hjá sumum sjúklingum meðan þeir fá MabThera.
- ef þú hefur einhvern tímann notað lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið – svo sem krabbameinslyf eða ónæmisbælandi lyf.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið MabThera.

Meðganga og brjóstgjöf

Greina verður lækni eða hjúkrunarfræðingi frá þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Þetta er vegna þess að MabThera getur farið yfir fylgju og haft áhrif á barnið.

Ef þú getur orðið þunguð, verður þú og maki þinn að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með MabThera stendur og í 12 mánuði eftir að þú færð síðustu meðferð með MabThera.

MabThera berst í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Þar sem langtímaáhrif á brjóstabörn eru ekki þekkt er í varúðarskyni ekki ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með MabThera stendur og í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort MabThera hefur áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

MabThera inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23mg) af natríum í hverju 13,4 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er nánast natríumsnautt.

3. Hvernig gefa á MabThera

Hvernig er lyfið gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af meðferð með MabThera munu gefa þér lyfið. Fylgst verður náði með þér meðan þú færð lyfið, ef einhverjar aukaverkanir skyldu koma fram.

Þér verður gefið MabThera með innrennsli í bláæð við upphaf meðferðarinnar.

Eftir fyrstu meðferðarlotuna verður þér gefið MabThera með inndælingu undir húð á u.þ.b. 7 mínútum. Á hettuglasinu er límmiði með upplýsingum um lyfið, sem hægt er að fjarlægja. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu festa þennan límmiða á sprautuna áður en inndælingin er gefin.

Læknir þinn ákveður hvenær byrjað verður að gefa þér MabThera með inndælingu.

Lyfinu er sprautað undir húð á kviðvegg, en ekki öðrum hlutum líkamans, og ekki þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð eða í fæðingarbletti eða ör.

Lyf sem eru gefin fyrir hverja gjöf MabThera

Áður en þér er gefið MabThera verða þér gefin önnur lyf (forlyfjagjöf) til að koma í veg fyrir eða draga úr hugsanlegum aukaverkunum.

Hversu mikið munt þú fá af lyfinu og hve oft munt þú fá meðferð

Þegar þú færð meðferð með MabThera ásamt krabbameinslyfjum munt þú fá innrennsli með MabThera í æð á degi 0 í meðferðarlotu 1, síðan lyfjagjöf undir húð á degi 1 í hverri síðari meðferðarlotu. Meðferðarloturnar eru alls 6. Hver meðferðarlota stendur í 28 daga. Gefa á krabbameinslyfin á eftir gjöf MabThera.

Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að fá samtímis stuðningsmeðferð.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir eru vægar eða miðlungi alvarlegar, en sumar geta verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sumar þessara aukaverkana reynst banvænar.

Viðbrögð þar sem lyfinu er sprautað inn

Margir sjúklingar fá einhver staðbundin viðbrögð þar sem MabThera er sprautað inn. Meðal þeirra eru: verkur, þroti, mar, blæðing, húðroði, kláði og útbrot.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta meðferð þinni með MabThera ef þessar aukaverkanir eru alvarlegar.

Sýkingar

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einkenni sýkingar, þ.m.t.:

- hiti, hósti, hálsbólga, sársauki við þvaglát eða slappleiki eða almennur lasleiki,

- minnistap, erfiðleikar við að hugsa, erfiðleikar við gang eða tap á sjón – þetta getur stafað af mjög sjaldgæfri heilasýkingu, sem hefur reynst banvæn (ágeng fjölhreidda innlyksuheilabólga, PML),
- hiti, höfuðverkur og stífleiki í hálsi, ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), persónuleikabreytingar, ofskynjanir, breytt meðvitund, flogaköst eða dá – þetta getur stafað af alvarlegri heilasýkingu (heilahimnu- og heilabólgu af völdum enteróveira) sem getur reynst banvæn.

Þú gætir verið líklegri til að fá sýkingu meðan á meðferð með MabThera stendur. Þetta er oft kvef, en einnig hafa komið upp tilvik lungnabólgu eða þvagfærasýkinga. Þessar aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan, undir „Aðrar aukaverkanir“.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bakteríu- eða veirusýkingar, berkjubólga,
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna, með eða án hita, lítill fjöldi blóðflagna,
- ógleði,
- blettaskalli, kuldaþrollur, höfuðverkur,
- skert ónæmi - vegna minna magns mótefna (IgG immúnóglóbúlína) í blóðinu sem eru hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðsýking, lungnabólga, ristill, kvef, berkjusýkingar, sveppasýkingar, sýkingar af óþekktum uppruna, skútabólga, lifrabólga B,
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi), lítill fjöldi allra blóðfrumna,
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- blóðsykurhækkun, þyngdartap, þroti í andliti og líkama, hækkuð gildi ensímsins LDH í blóði, kalsíumlækkun í blóði,
- óeðlileg skynjun í húð, svo sem doði, náladofi, sviði, gæsaþrá, skert snertiskyn,
- eirðarleysi, vandamál við að sofna,
- mikill roði í andliti og annars staðar á líkamanum vegna æðavíkkunar,
- svimi, kvíði,
- aukin tármyndun, kvillar í tárögöngum, augnbólga (tárubólga),
- suð fyrir eyrum, verkur í eyrum,
- hjartasjúkdómar, svo sem hjartaáfall, hjartsláttartruflanir eða hraður hjartsláttur,
- hár eða lágur blóðþrýstingur (lágur blóðþrýstingur einkum þegar risið er á fætur),
- vöðvasamdráttur í loftvegum sem veldur hvæsandí öndunarhljóðum (berkjukrampi), bólga, erting í lungum, hálsi eða ennis- og nefholum, mæði, nefrennsli,
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir, erting eða sáramyndun í hálsi og munni, kyngingarerfiðleikar, hægðatregða, meltingartruflanir,
- átraskanir, of lítil fæðuneysla sem leiðir til þyngdartaps,
- ofsakláði, aukin svitamyndun, nætursviti,
- vöðvakvillar – svo sem aukin vöðvaspenna, lið- eða vöðvaverkir, verkur í baki og hálsi,
- æxlistengdir verkir,
- almenn vanlíðan eða óþægindi og þreyta, skjálfti, inflúensulík einkenni,
- bilun í mörgum líffærum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóðstorkukvillar, minnkuð myndun rauðra blóðkorna og aukin eyðing rauðra blóðkorna (vanmyndunar- og rauðalosblóðleysi), bólgur eða stækkaðir eitlar,
- depurð og almennur skortur á áhuga eða ánægju, taugaveiklun,
- bragðtruflanir – svo sem breytingar á bragðskyni,
- hjartasjúkdómar – svo sem hægari hjartsláttur eða verkur fyrir brjósti (hjartaöng),
- astmi, of lítið súrefnisflæði til vefja,
- þrútin kviður.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- tímabundin aukning á magni tiltekinna mótefna í blóði (IgM immúnóglóbúlín), raskanir á efnasamsetningu blóðs vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna,
- taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum, andlitslömum,
- hjartabilun,
- bólga í æðum, þ.m.t. bólga sem leiðir til húðeinkenna,
- öndunarbílun,
- skemmd á þarmavegg (götun),
- alvarleg blöðrumyndun í húð sem getur verið lífshættuleg,
- nýrnabilun,
- alvarlegt sjóntap (merki um skemmdir á heilataugum).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni aukaverkana út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- síðkomin fækkun hvítra blóðfrumna,
- innrennslistengd tafarlaus fækkun blóðflagna - afturkræf, en getur í sjaldgæfum tilvikum verið banvæn,
- heyrnartap, tap á annarri skynjun,
- sýking/bólga í heila og heilahimnum (heilahimnu- og heilabólga af völdum enteróveiru).

MabThera getur einnig valdið breytingum á niðurstöðum rannsókna sem lækinnirinn gerir.

Ef þú færð MabThera ásamt öðrum lyfjum, getur verið að sumar þær aukaverkanir sem vart verður við stafi af þeim lyfjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MabThera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**MabThera 1600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð inniheldur**

- Virka efnið er rítúxímab. Hvert hettuglas inniheldur 1600 mg/13,4 ml af rítúxímabi. Hver ml inniheldur 120 mg af rítúxímabi.
- Önnur innihaldsefni eru manna hýalúrónídasi, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat, α,α-trehalósa tvíhýdrat, L-metiónín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „MabThera inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti MabThera 1600 mg stungulyf, lausn, til notkunar undir húð og pakkningastærðir

MabThera stungulyf til notkunar undir húð er tær eða ópalgljáandi, litlaus eða gulleitur vökvi, tilbúinn til notkunar í ólituðu hettuglasi úr gleri með tappa úr bútýlgúmmí, álhettu og fjarlægjanlegum flipa úr bláu plasti.

Hvert hettuglas inniheldur 1600 mg/13,4 ml af rítúxímabi. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.