

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml inneholder 10 mg rituksimab.

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg rituksimab.

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml inneholder 10 mg rituksimab.

Hvert hetteglass på 50 ml inneholder 500 mg rituksimab.

Rituksimab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff fremstilt ved hjelp av genteknologi, som består av et glykosylert immunglobulin med humane IgG1 konstante regioner og murine lett-kjede og tung-kjede variable regionsekvenser. Antistoffet er produsert fra en mammalske cellesuspensjonskultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) og renses ved affinitetskromatografi og ionebytte, inkludert spesifikk viral inaktivering og fjerneprosedyrer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 2,3 mmol (52,6 mg) natrium.

Hvert hetteglass på 50 ml inneholder 11,5 mmol (263,2 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning med en pH på 6,2-6,8 og en osmolalitet på 324-396 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

MabThera er indisert for behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi.

MabThera vedlikeholdsbehandling er indisert for behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling.

MabThera monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistente eller pasienter som er i andre eller senere tilbakefall etter kjemoterapi.

MabThera er indisert for behandling av voksne pasienter med CD20-positivt, diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom i kombinasjon med CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon) kjemoterapi.

MabThera i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for behandling av pediatriske pasienter (i alderen 6 måneder til inntil 18 år) med tidligere ubehandlet, fremskredent CD20-positivt diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), Burkitts lymfom (BL)/Burkitts leukemi (akutt moden B-celle leukemi) (BAL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

MabThera i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for voksne pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL. Det foreligger kun begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet hos pasienter som tidligere er behandlet med monoklonale antistoffer inkludert MabThera, og hos pasienter refraktære overfor tidligere behandling med MabThera pluss kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Revmatoid artritt

MabThera i kombinasjon med metotreksat er indisert for behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv revmatoid artritt som ikke har respondert tilfredsstillende, eller som har vist intoleranse overfor andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD), inklusive behandling med én eller flere tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere.

MabThera er vist å forsinke utvikling av leddødeleggelse (målt ved røntgenundersøkelse) og å forbedre fysisk funksjon når det gis i kombinasjon med metotreksat.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

MabThera i kombinasjon med glukokortikoider er indisert for behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (Wegeners) (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA).

MabThera i kombinasjon med glukokortikoider er indisert for induksjon av remisjon hos pediatriske pasienter (i alderen 2 til inntil 18 år) med alvorlig, aktiv GPA (Wegeners) og MPA.

Pemfigus vulgaris

MabThera er indisert for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris (PV).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MabThera bør administreres under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell og på en avdeling med fullt gjenopplivningsutstyr umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Premedisinering og profylaktiske legemidler

Alle indikasjoner

Premedisinering bestående av et antipyretikum og et antihistamin, f.eks. paracetamol og difenhydramin, bør alltid gis før hver administrering av MabThera.

Non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Hos voksne pasienter med non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi, bør premedisinering med glukokortikoider vurderes dersom MabThera ikke gis i kombinasjon med glukokortikoidholdig kjemoterapi.

Hos pediatriske pasienter med non-Hodgkins lymfom, bør premedisinering med paracetamol og H1-antihistaminer (= difenhydramin eller tilsvarende) gis 30 til 60 minutter før oppstart av MabThera-infusjon. I tillegg bør prednison gis som angitt i tabell 1.

Det anbefales profylakse med tilstrekkelig hydrering og administrasjon av et legemiddel som hemmer urinsyreproduksjonen i 48 timer før terapistart hos KLL-pasienter for å redusere risikoen for tumorlysesyndrom. Hos KLL-pasienter som har lymfocytall $>25 \times 10^9/l$ er det anbefalt å administrere prednison/prednisolon 100 mg intravenøst kort tid før infusjon med MabThera. Dette for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av infusjonsreaksjoner og/eller cytokin-frigjøringssyndrom.

Revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA), og pemfigus vulgaris

Hos pasienter med revmatoid artritt, GPA, MPA eller pemfigus vulgaris, bør premedisinering med 100 mg intravenøs metylprednisolon være fullført 30 minutter før hver infusjon med MabThera for å redusere forekomst og alvorlighetsgrad av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs).

Hos voksne pasienter med GPA eller MPA anbefales det at en dose på 1000 mg metylprednisolon daglig blir gitt intravenøst i 1 til 3 dager før den første infusjonen av MabThera (den siste dosen av metylprednisolon kan gis på samme dag som den første infusjonen av MabThera). Dette bør etterfølges av oral prednisolon 1 mg/kg/dag (ikke overskrid 80 mg/dag, og trapp ned så raskt som mulig basert på klinisk behov) under og etter den fire uker lange induksjonsfasen av MabThera-behandling.

Pneumocystis jiroveci-pneumoni (PJP)-profylakse anbefales under og etter MabThera-behandling til voksne og pediatriske pasienter med GPA/MPA og voksne pasienter med PV, etter behov og i henhold til lokale veiledninger for klinisk praksis.

Pediatriske pasienter med GPA eller MPA bør før første i.v. infusjon med MabThera gis metylprednisolon i.v. 3 ganger daglig med en dosering på 30 mg/kg/dag (men ikke over 1 g/dag) for å behandle alvorlige vaskulittsymptomer. Inntil 3 ekstra daglige doser på 30 mg/kg i.v metylprednisolon kan gis før den første infusjonen med MabThera.

Etter fullført administrering av i.v. metylprednisolon, bør pediatriske pasienter gis 1 mg/kg/dag (men ikke over 60 mg/dag) prednison oralt som trappes ned så fort som mulig ut fra klinisk behov (se pkt. 5.1).

Dosering

Det er viktig å sjekke merkingen på legemidlet for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) blir gitt til pasienten, som forskrevet.

Dosejusteringer under behandling

Det er ikke anbefalt å redusere dosen av MabThera. Når MabThera gis i kombinasjon med kjemoterapi, bør standard dosereduksjoner for de kjemoterapeutiske legemidlene brukes.

Non-Hodgkins lymfom

Follikulært non-Hodgkins lymfom

Kombinasjonsbehandling

Anbefalt dose av MabThera i kombinasjon med kjemoterapi for induksjonsbehandling av tidligere ubehandlede, eller residiverte/refraktære pasienter med follikulært lymfom er: 375 mg/m^2 kroppsoverflate, i opptil 8 sykluser.

MabThera skal gis på første dag av hver kjemoterapisyklus etter intravenøs injeksjon av glukokortikoidkomponenten i kjemoterapien, hvis aktuelt.

Vedlikeholdsbehandling

- Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Anbefalt dose av MabThera gitt som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling er: 375 mg/m^2 kroppsoverflate hver

2. måned (oppstart 2 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år (totalt 12 infusjoner).

- Residivert/refraktært follikulært lymfom

Anbefalt dose av MabThera gitt som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling er: 375 mg/m² kroppsoverflate hver 3. måned (oppstart 3 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år (totalt 8 infusjoner).

Monoterapi

- Residivert/refraktært follikulært lymfom

Ved monoterapi er anbefalt dose av MabThera brukt som induksjonsbehandling hos voksne pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistente eller har hatt to eller flere påfølgende residiv etter kjemoterapi: 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon én gang per uke i 4 uker.

Ved monoterapi av MabThera hos pasienter som har respondert på tidligere behandling med MabThera som monoterapi for residivert/refraktært follikulært lymfom, er anbefalt dose: 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon én gang per uke i 4 uker (se pkt. 5.1).

Diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom hos voksne

MabThera skal brukes i kombinasjon med CHOP kjemoterapi. Anbefalt dose er 375 mg/m² kroppsoverflate, i 8 sykluser gitt på første dag av hver kjemoterapisyklus etter intravenøs infusjon av glukokortikoidkomponenten i CHOP. Sikkerhet og effekt av MabThera i kombinasjon med andre kjemoterapeutika har ikke blitt dokumentert ved diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom.

Kronisk lymfatisk leukemi

Den anbefalte doseringen av MabThera i kombinasjon med kjemoterapi for tidligere ubehandlede og residiverende/refraktære pasienter er 375 mg/m² kroppsoverflate administrert på dag 0 av første behandlingssyklus, deretter 500 mg/m² kroppsoverflate på dag 1 av hver påfølgende syklus i totalt 6 sykluser. Kjemoterapien bør gis etter MabThera-infusjonen.

Revmatoid artritt

Pasienter som behandles med MabThera må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon.

En behandlingssyklus med MabThera består av to 1000 mg intravenøse infusjoner. Den anbefalte dosen av MabThera er 1000 mg ved intravenøs infusjon, etterfulgt av en andre intravenøs infusjon på 1000 mg to uker senere.

Behovet for ny behandlingssyklus bør evalueres 24 uker etter forrige syklus og gjentatt behandling bør bli gitt på det tidspunktet hvis gjenværende sykdomsaktivitet vedvarer, ellers bør en avvente gjentatt behandling inntil sykdomsaktiviteten øker.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis er oppnådd innen 16-24 uker i en innledende behandlingssyklus. Uavbrutt behandling bør være nøye vurdert hos pasienter som ikke viser noen klare tegn til terapeutisk nytte innen denne tidsperioden.

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

Pasienter som behandles med MabThera skal gis pasientkort ved hver infusjon.

Induksjon av remisjon hos voksne

Den anbefalte doseringen av MabThera for induksjon av remisjonsbehandling hos voksne pasienter med GPA og MPA, er 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon en gang i uken i 4 uker (fire infusjoner totalt).

Vedlikeholdsbehandling hos voksne

Etter induksjon av remisjon med MabThera bør vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med GPA og MPA, initieres tidligst 16 uker etter den siste infusjonen med MabThera.

Etter induksjon av remisjon med annen immunsuppressiv standardbehandling, bør vedlikeholdsbehandling med MabThera initieres i løpet av 4-ukers perioden etter sykdomsremisjon.

MabThera bør administreres som to 500 mg i.v. infusjoner med to ukers mellomrom, etterfulgt av én 500 mg i.v. infusjon hver 6. måned deretter. Pasienter bør få MabThera i minst 24 måneder etter oppnådd remisjon (fravær av kliniske tegn og symptomer). For pasienter som kan ha høyere risiko for tilbakefall, bør legen vurdere lengre varighet av vedlikeholdsbehandling med MabThera, i opptil 5 år.

Pemfigus vulgaris

Pasienter som behandles med MabThera må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon.

Anbefalt dosering av MabThera for behandling av pemfigus vulgaris er 1000 mg administrert som en i.v. infusjon etterfulgt av en ytterligere 1000 mg i.v. infusjon to uker senere, i kombinasjon med en kur av glukokortikoider som gradvis trappes ned.

Vedlikeholdsbehandling

En vedlikeholdsinfusjon på 500 mg i.v. administreres ved måned 12 og 18 og deretter hver 6. måned hvis behov eller basert på en klinisk vurdering.

Behandling av tilbakefall

Ved tilfeller av tilbakefall kan pasienter gis 1000 mg i.v. Behandlende helsepersonell bør også vurdere å gjenoppta eller øke pasientens glukokortikoid-dose basert på en klinisk vurdering.

Etterfølgende infusjoner kan administreres tidligst 16 uker etter forrige infusjon.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Non-Hodgkins lymfom

Hos pediatriske pasienter fra 6 måneder til inntil 18 års alder med tidligere ubehandlet, fremskreden, CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL, skal MabThera brukes i kombinasjon med systemisk lymfom Malin type B (LMB) kjemoterapi (se tabell 1 og 2). Den anbefalte dosen av MabThera er 375 mg/m² kroppsoverflate, administrert som en i.v. infusjon. Ingen dosejustering av MabThera annet enn etter kroppsoverflate er nødvendig.

Sikkerhet og effekt av MabThera hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til inntil 18 års alder har ikke blitt fastslått for andre indikasjoner enn tidligere ubehandlet, fremskreden CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL. Det finnes bare begrensede data tilgjengelig for barn under 3 år. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

MabThera bør ikke brukes hos pediatriske pasienter fra nyfødt til < 6 måneders alder med CD20-positivt diffust storcellet B-celle-lymfom (se pkt. 5.1).

Tabell 1 Doseringsregime for MabThera-administrasjon hos pediatriske pasienter med non-Hodgkins lymfom

Syklus	Behandlingsdag	Detaljer om administrasjonen
Prefase (COP)	MabThera gis ikke	
Induksjon kur 1 (COPDAM1)	Dag -2 (samsvarende med dag 6 av prefasen) 1. MabThera-infusjon	Under den 1. induksjonskuren gis prednison som del av kjemoterapikuren, og skal administreres før MabThera.
	Dag 1 2. MabThera-infusjon	MabThera gis 48 timer etter den første infusjonen med MabThera.
Induksjon kur 2 (COPDAM2)	Dag -2 3. MabThera-infusjon	Under den 2. induksjonskuren gis ikke prednison i forbindelse med MabThera-administrasjonen.
	Dag 1 4. MabThera-infusjon	MabThera gis 48 timer etter den tredje infusjonen med MabThera.
Konsolidering kur 1 (CYM/CYVE)	Dag 1 5. MabThera-infusjon	Prednison gis ikke i forbindelse med MabThera-administrasjonen.
Konsolidering kur 2 (CYM/CYVE)	Dag 1 6. MabThera-infusjon	Prednison gis ikke i forbindelse med MabThera-administrasjonen.
Vedlikehold kur 1 (M1)	Dag 25 til 28 av konsolidering kur 2 (CYVE) MabThera gis ikke	Oppstart når perifere blodtall er gjenopprettet etter konsolidering kur 2 (CYVE) til ANC > 1,0 x 10 ⁹ /liter og blodplatetall > 100 x 10 ⁹ /liter
Vedlikehold kur 2 (M2)	Dag 28 av vedlikehold kur 1 (M1) MabThera gis ikke	
ANC = absolutt antall nøytrofile; COP = cyklofosamid, vinkristin, prednison; COPDAM = cyklofosamid, vinkristin, prednisolon, doksorubicin, metotreksat; CYM = CYtarabine (Aracytin, Ara-C), metotreksat; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

Tabell 2 Behandlingsplan for pediatriske pasienter med non-Hodgkins lymfom: Kjemoterapi i kombinasjon med MabThera

Behandlingsplan	Pasientens stadium	Detaljer om administrasjonen
Gruppe B	Stadium III med høyt LDH-nivå (>N x 2), Stadium IV CNS-negativ	Prefase etterfølges av 4 kurer: 2 induksjonskurer (COPADM) med HDMTX 3 g/m ² og 2 konsolideringskurer (CYM)
Gruppe C	Gruppe C1: B-AL CNS-negativ, stadium IV & B-AL CNS-positiv og CSF-negativ	Prefase etterfølges av 6 kurer: 2 induksjonskurer (COPADM) med HDMTX 8 g/m ² , 2 konsolideringskurer (CYVE) og 2 vedlikeholdskurer (M1 og M2)
	Gruppe C3: B-AL CSF-positiv, Stadium IV CSF-positiv	
Etterfølgende kurer skal gis så snart blodtallet gjenopprettes og pasientens tilstand tillater unntatt vedlikeholdskurene som gis med 28-dagers intervaller		
BAL = Burkitts leukemi (akutt moden B-celle leukemi); CSF = cerebrospinalvæske; CNS = sentralnervesystemet; HDMTX = høydose metotreksat; LDH = laktatdehydrogenase		

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

Induksjon av remisjon

Den anbefalte doseringen av MabThera til induksjon av remisjonsbehandling hos pediatriske pasienter med alvorlig, aktiv GPA eller MPA er 375 mg/m² kroppsoverflate gitt som i.v. infusjon én gang ukentlig i 4 uker.

Sikkerhet og effekt av MabThera hos pediatriske pasienter i alderen 2 år til inntil 18 år har ikke blitt fastslått for andre indikasjoner enn alvorlig, aktiv GPA eller MPA.

MabThera bør ikke brukes til pediatriske pasienter under 2 år med alvorlig, aktiv GPA eller MPA på grunn av en mulighet for inadekvat immunrespons på barnevaksiner mot vanlige barnesykdommer som kan forebygges med vaksiner (f.eks. meslinger, kusma, røde hunder og poliomyelitt) (se pkt. 5.1).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter i alderen over 65 år.

Administrasjonsmåte

Alle indikasjoner

Den tilberedte MabThera oppløsningen bør administreres som en intravenøs infusjon via egen slange. Tilberedt infusjonsoppløsning skal ikke administreres som hurtig intravenøs injeksjon eller som bolusinfusjon.

Pasientene bør monitoreres nøye for begynnende cytokinfrigjøringssyndrom (se pkt. 4.4). Dersom pasienten utvikler symptomer på alvorlige reaksjoner, spesielt alvorlig dyspné, bronkospasme eller hypoksi, skal infusjonen avbrytes umiddelbart. Pasienter med non-Hodgkins lymfom bør så undersøkes for tegn på tumorlysesyndrom, inkludert nødvendige laborietester og undersøkes for tegn på lungeinfiltrasjon med røntgen av brystregionen. For alle pasienter gjelder at infusjonen ikke skal settes i gang igjen før alle symptomer er borte og resultatene av laborietester og røntgen er normalisert. Infusjonen kan da gjenopptas med en initiell hastighet på maksimalt halvparten av siste hastigheten. Hvis de samme alvorlige bivirkningene opptrer på nytt, må det vurderes nøye fra tilfelle til tilfelle om behandlingen skal avbrytes.

Milde eller moderate infusjonsrelaterte bivirkninger (IRR) (se pkt. 4.8), reduseres vanligvis ved at infusjonshastigheten nedsettes. Ved bedring av pasientens symptomer, kan infusjonshastigheten økes igjen.

Non-Hodgkins lymfom hos voksne, kronisk lymfatisk leukemi, revmatoid artritt, pemfigus vulgaris, og granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA) hos voksne og pediatriske pasienter.

Første infusjon

Den anbefalte innledende infusjonshastigheten er 50 mg/time. Etter de første 30 minuttene kan infusjonshastigheten økes med 50 mg/time hvert 30. minutt, til maksimalt 400 mg/time.

Påfølgende infusjoner

Etterfølgende doser av MabThera kan gis med en innledende infusjonshastighet på 100 mg/time og økes med 100 mg/time hvert 30. minutt, til maksimalt 400 mg/time.

Non-Hodgkins lymfom - pediatriske pasienter

Første infusjon

Den anbefalte initielle infusjonshastigheten er 0,5 mg/kg/time (maksimalt 50 mg/time). Den kan trappes opp med 0,5 mg/kg/time hvert 30. minutt hvis ingen hypersensitivitets- eller infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår, til en maksimal hastighet på 400 mg/time.

Påfølgende infusjoner

Påfølgende doser med MabThera kan gis med en initiell infusjonshastighet på 1 mg/kg/time (maksimalt 50 mg/time). Den kan økes med 1 mg/kg/time hvert 30. minutt til en maksimal hastighet på 400 mg/time.

Revmatoid artritt

Alternativ, påfølgende, raskere infusjonshastighet

Dersom pasientene ikke opplevde en alvorlig infusjonsrelatert bivirkning ved den første eller de påfølgende infusjonene med en dose på 1000 mg MabThera gitt ved standard infusjonshastighet, kan en raskere infusjon gis for andre og påfølgende infusjoner. I slike tilfeller brukes den samme konsentrasjonen som gitt i tidligere infusjoner (4 mg/ml i et 250 ml volum). Start med en hastighet på 250 mg/time de første 30 minuttene og deretter 600 mg/time i de neste 90 minuttene. Hvis denne raske infusjonen tolereres, kan den samme infusjonshastigheten brukes ved administrering av påfølgende infusjoner.

Pasienter som har klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, inkludert arytmier, eller tidligere har opplevd alvorlige infusjonsreaksjoner ved forutgående biologisk behandling eller av rituksimab, bør ikke gis den raskere infusjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor murine proteiner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv, alvorlig infeksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med en alvorlig immunsviktilstand.

Alvorlig hjertesvikt (New York Heart Association klasse IV) eller alvorlig, ukontrollert hjertesykdom, gjelder kun ved revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt og pemfigus vulgaris (se pkt. 4.4 angående andre kardiovaskulære hendelser).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Alle pasienter behandlet med MabThera for revmatoid artritt, GPA, MPA eller pemfigus vulgaris må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon. Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon til pasientene angående potensielt økt risiko for infeksjoner, inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Svært sjeldne tilfeller av dødelig PML er rapportert etter bruk av MabThera til behandling av revmatoid artritt og autoimmune sykdommer [inkludert systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitt] og ved bruk av MabThera etter markedsføring ved NHL og KLL (der flertallet av pasientene hadde fått MabThera i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av hematopoetisk stamcelletransplantasjon). Pasienter må overvåkes med jevne intervaller for nye eller forverrede nevrologiske symptomer eller tegn på PML. Hvis PML mistenkes, bør videre behandling seponeres inntil PML-diagnose er utelukket. Legen bør undersøke pasienten for å avgjøre om symptomene tyder på nevrologisk dysfunksjon, og dersom det er tilfellet, om disse symptomene kan tyde på PML. Konsultasjon hos en nevrolog skal vurderes hvis klinisk indisert.

Dersom det er noen som helst tvil, bør videre undersøkelser, inkludert MR, fortrinnsvis med kontrast, testing av cerebrospinalvæske (CSF) for DNA av JC-virus og gjentatt nevrologisk evaluering, vurderes.

Legen bør særlig være oppmerksom på symptomer på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske symptomer). Pasienter bør også rådes til å informere partneren eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan legge merke til symptomer som pasienten ikke er klar over.

Hvis en pasient utvikler PML, må MabThera seponeres permanent. Når immunsystemet er gjenopprettet hos immunkompromitterte pasienter med PML, er stabilisering og forbedret utfall sett. Det er fortsatt ukjent om tidlig påvisning av PML og seponering av MabThera kan føre til samme stabilisering og forbedret resultat.

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjertearytmier som atrieflutter og -flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med MabThera. Pasienter med tidligere hjertesykdom og/eller kardiotoxisk kjemoterapi bør derfor overvåkes nøye (se «infusjonsrelaterte reaksjoner» under).

Infeksjoner

Basert på virkningsmekanismen til MabThera og kunnskap om at B-celler spiller en viktig rolle i vedlikehold av normal immunrespons, har pasienter en økt risiko for infeksjoner ved behandling med MabThera (se pkt. 5.1). Alvorlige infeksjoner, inklusive dødsfall, kan forekomme under behandling med MabThera (se pkt. 4.8). MabThera skal ikke administreres til pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon (f.eks. tuberkulose, sepsis og opportunistiske infeksjoner, se pkt. 4.3) eller til alvorlig immunsupprimerte pasienter (f.eks. ved svært lave nivåer av CD4 eller CD8). Leger bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av MabThera hos pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen, eller underliggende tilstander som kan predisponere pasienter ytterligere for alvorlig infeksjon, for eksempel hypogammaglobulinemi (se pkt. 4.8). Det anbefales å fastslå immunoglobulinnivået før oppstart av behandling med MabThera.

Pasienter som rapporterer tegn og symptomer på infeksjon etter MabThera-behandling, bør snarest undersøkes og gis hensiktsmessig behandling. Før det gis en ny syklus med MabThera-behandling, bør pasienter undersøkes på nytt med hensyn til mulig risiko for infeksjoner.

For informasjon om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), se avsnittet om PML over.

Tilfeller, inkludert dødsfall, av enteroviral meningoencefalitt er blitt rapportert hos pasienter behandlet med rituksimab.

Hepatitt B infeksjoner

Tilfeller av hepatitt B reaktivering, inkludert dødelige utfall, har blitt rapportert hos pasienter som får MabThera. De fleste av disse personene var også eksponert for cytotoksisk kjemoterapi. Begrenset informasjon fra en studie hos residiverende/refraktære KLL-pasienter antyder at MabThera-behandling kan forverre utfallet ved primære hepatitt B infeksjoner.

Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med MabThera. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre egnede markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom bør ikke behandles med MabThera. Pasienter med positiv hepatitt B-serologi (enten HBsAg eller HBcAb) skal innen oppstart av behandling konsultere en spesialist innenfor leversykdommer og skal følges opp og behandles i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge hepatitt B-reaktivering.

Falsk negativ serologisk testing av infeksjoner

På grunn av risiko for falsk negativ serologisk testing av infeksjoner, bør alternative diagnostiske verktøy vurderes hos pasienter med symptomer som indiserer sjelden infeksjonssykdom f.eks. vestnilfeber eller nevroborreliose.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8). Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon hvor man mistenker sammenheng med MabThera, skal behandlingen seponeres permanent.

Non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Infusjonsrelaterte reaksjoner

MabThera er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan være relatert til frigivelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Cytokinfrigjøringssyndrom ("cytokine release syndrome") kan være klinisk vanskelig å skille fra akutte overfølsomhetsreaksjoner.

Disse typene av reaksjoner som omfatter cytokinfrigjøringssyndrom, tumorlysesyndrom og anafylaktiske og allergiske reaksjoner er beskrevet nedenfor.

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner med fatalt utfall er rapportert etter markedsføring ved bruk av intravenøs formulering av MabThera, og oppsto vanligvis innen 30 minutter til 2 timer etter oppstart av første intravenøse infusjon av MabThera. De var kjennetegnet av lungekomplikasjoner, og inkluderte i noen tilfeller rask tumorlyse og tegn på tumorlysesyndrom i tillegg til feber, frysninger, stivhet, hypotensjon, urtikaria, angioødem og andre symptomer (se pkt. 4.8).

Alvorlig cytokinfrigjøringssyndrom er karakterisert ved uttalt dyspné, ofte sammen med bronkospasme og hypoksi, i tillegg til feber, frysninger, skjelvinger, urtikaria og angioødem. Syndromet kan være assosiert med noen elementer av tumorlysesyndrom slik som hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi, akutt nyresvikt, forhøyet laktatdehydrogenase (LDH) og akutt respirasjonssvikt og død. Den akutte respirasjonssvikten ledsages av f.eks. interstitiell lungeinfiltrasjon eller lungeødem, som kan sees på røntgenbilde av brystet. Syndromet manifesteres ofte innen én til to timer etter oppstart av første infusjon. Pasienter med tidligere nedsatt

lungekapasitet eller med infiltrasjon av tumor i lungene kan ha dårligere prognose og må behandles med forsiktighet.

Infusjonen skal stoppes umiddelbart hos pasienter som utvikler alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom (se pkt. 4.2), og omfattende symptomatisk behandling må igangsettes. Da innledende bedring i kliniske symptomer kan følges av tilbakeslag, bør disse pasientene monitoreres nøye inntil tumorlysesyndrom og infiltrasjon av lungene er avdekket eller utelukket. Videre behandling av pasientene etter fullstendig restitusjon har sjelden ført til gjentatt cytokinfrigjøringsyndrom.

Pasienter med stor tumormasse eller høyt antall ($\geq 25 \times 10^9/l$) sirkulerende maligne celler, slik som pasienter med KLL, skal behandles med meget stor forsiktighet da de kan ha høyere risiko for å utvikle særlig alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom. Disse pasientene må følges veldig nøye under hele første infusjon. Redusert infusjonshastighet for første infusjon eller oppdeling av dosen over to dager i den første syklusen og påfølgende sykluser bør vurderes hos disse pasientene hvis antall lymfocytter fortsatt er $> 25 \times 10^9/l$.

Infusjonsrelaterte bivirkninger uansett type har blitt observert hos 77 % av pasienter behandlet med MabThera (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom sammen med hypotensjon og bronkospasme hos 10 % av pasientene) (se pkt. 4.8). Disse symptomene er vanligvis reversible når infusjon av MabThera avbrytes, og det administreres et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilaterende midler og glukokortikoider ved behov. For alvorlige reaksjoner, se beskrivelse av cytokinfrigjøringsyndrom ovenfor.

Anafylaktiske eller andre overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter ved intravenøs administrering av proteiner. I motsetning til cytokinfrigjøringsyndrom, er det typisk for virkelige overfølsomhetsreaksjoner at de opptrer minutter etter oppstart av infusjon. Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, som f.eks. adrenalin, antihistaminer og glukokortikoider, skal finnes tilgjengelig for umiddelbar bruk i tilfelle en allergisk reaksjon inntreffer under administrering av MabThera. Klinisk manifestasjon av anafylaksi kan synes lik klinisk manifestasjon av cytokinfrigjøringsyndrom (beskrevet ovenfor). Reaksjoner som følge av overfølsomhet er mindre hyppig enn reaksjoner knyttet til frigjøring av cytokiner.

Ytterligere bivirkninger rapportert i noen tilfeller var hjerteinfarkt, atrieflimmer, lungeødem og akutt reversibel trombocytopeni.

Ettersom hypotensjon kan forekomme under administrasjon av MabThera, bør det overveies å avbryte behandlingen med antihypertensive legemidler 12 timer før infusjon med MabThera.

Hematologisk toksisitet

Selv om rituksimab ikke er myelosuppressiv ved monoterapi, bør forsiktighet utvises når man overveier behandling av pasienter med antall nøytrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller antall trombocytter $< 75 \times 10^9/l$, fordi de kliniske erfaringer fra denne pasientgruppen er begrensede. MabThera har vært benyttet hos 21 pasienter som har gjennomgått autolog benmargstransplantasjon og andre risikogrupper med antatt redusert benmargsfunksjon uten induksjon av myelotoksitet.

Vanlig fullblodstatus, inkludert telling av nøytrofile granulocytter og trombocytter, skal gjøres under MabThera-behandling.

Immunisering

Sikkerheten av immunisering med levende virale vaksiner etter MabThera terapi er ikke undersøkt hos pasienter med NHL og KLL, og vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales ikke. Pasienter som er behandlet med MabThera kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en ikke-randomisert studie hadde voksne pasienter med residivert lavgradig NHL som fikk MabThera-monoterapi en lavere responsrate på vaksinasjon med "tetanus recall antigen" (16 % vs. 81 %) og "Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen" (4 % vs. 76 % vurdert som > 2 ganger økning i antistoff titer) sammenlignet med en frisk, ubehandlet kontrollgruppe.

En kan anta at de samme resultatene gjelder for KLL-pasienter på bakgrunn av likhetene mellom sykdommene, men dette har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Gjennomsnittlig titer av pre-terapeutisk antistoff overfor flere antigener (*streptococcus pneumoniae*, influensa A, kuma, røde hunder, vannkopper) ble opprettholdt i minst 6 måneder etter behandling med MabThera.

Pediatrisk populasjon

Det finnes bare begrensede data tilgjengelig for pasienter under 3 år. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt (GPA), mikroskopisk polyangiitt (MPA) og pemfigus vulgaris

Metotreksat (MTX) naïve populasjoner med revmatoid artritt

Bruk av MabThera er ikke anbefalt hos pasienter som ikke tidligere har fått behandling med metotreksat, siden et gunstig nytte-risiko forhold ikke er etablert for denne pasientgruppen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

MabThera er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner (infusion related reactions, IRR), som kan være relatert til frigivelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer.

Alvorlige infusjonsreaksjoner med dødelig utfall har blitt rapportert hos pasienter med revmatoid artritt etter markedsføring. Ved revmatoid artritt, var de fleste infusjonsrelaterte hendelsene som ble rapportert i kliniske studier milde til moderate i alvorlighetsgrad. De vanligste symptomene er allergiske reaksjoner som hodepine, kløe, irritasjon i halsen, rødme, urtikaria, annet utslett, hypertensjon og feber. Generelt er andelen som opplever infusjonsreaksjoner høyere etter første infusjonen enn etter andre infusjon i behandlingssyklusene. Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner er lavere ved senere sykluser (se pkt. 4.8). De rapporterte reaksjonene var vanligvis reversible ved reduksjon av infusjonshastigheten, eller avbrytelse av MabThera infusjonen, og administrering av et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilaterende midler og glukokortikoider ved behov. Pasienter med allerede eksisterende kardiologiske tilstander og de som har opplevd tidlig kardiopulmonære bivirkninger skal overvåkes nøye. Avhengig av alvorlighetsgrad på de infusjonsrelaterte reaksjonene og behovet for intervensjoner, skal MabThera seponeres midlertidig eller permanent. Når symptomene har fullstendig gått tilbake, kan infusjonen i de fleste tilfeller gjenopptas med en 50 % redusert infusjonshastighet (f.eks. fra 100 mg/time til 50 mg/time).

Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. adrenalin, antihistaminer og glukokortikoider, bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom det oppstår en allergisk reaksjon under administrering av MabThera.

Det finnes ingen data vedrørende sikkerheten av MabThera hos pasienter med moderat hjertesvikt (NYHA klasse III) eller alvorlig, ukontrollert kardiovaskulær sykdom. Hos pasienter behandlet med MabThera, er det rapportert symptomer fra pre-eksisterende iskemiske hjertelidelser, som angina pectoris, så vel som forkammerflimmer og flutter. For pasienter med kjent hjerteanamnese, og for de som har opplevd tidlige kardiopulmonære bivirkninger, bør risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner forårsaket av infusjonsreaksjoner vurderes før behandling med MabThera igangsettes, og pasientene overvåkes nøye under infusjonen. Siden hypotensjon kan oppstå under infusjon med MabThera, bør det overveies å holde tilbake antihypertensiva 12 timer før MabThera infusjonen.

I kliniske studier og ved bruk etter markedsføring var infusjonsrelaterte reaksjoner hos pasienter med GPA, MPA og pemfigus vulgaris samsvarende med de som er sett for pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.8).

Forsinket nøytropeni

Mål nøytrofiler i blodet før hver administrering av MabThera og jevnlig opptil 6 måneder etter avsluttet behandling, og ved tegn eller symptomer på infeksjon (se pkt. 4.8).

Immunisering

Leger bør gjennomgå pasientens vaksinasjonsstatus. Pasienter bør hvis mulig bli oppdatert med alle vaksiner ifølge gjeldende retningslinjer for vaksiner for MabThera-behandling settes i gang. Vaksinasjon bør være fullført minst 4 uker før første administrering av MabThera.

Sikkerheten ved immunisering med levende virale vaksiner etter MabThera-behandling har ikke blitt undersøkt. Vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales derfor ikke mens MabThera-behandling pågår eller mens pasienten er deprivert for perifere B-celler

Pasienter som er behandlet med MabThera kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en randomisert studie hadde pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med MabThera og metotreksat sammenlignbare responsrater for tetanus recall antigen (39 % vs. 42 %), og reduserte rater for pneumokokk polysakkaridvaksine (43 % vs. 82 % for minst 2 pneumokokk antistoff serotyper) og KLH neoantigen (47 % vs. 93 %), når vaksinen ble gitt 6 måneder etter MabThera, sammenlignet med pasienter som kun fikk metotreksat. Dersom ikke-levende vaksiner er nødvendig mens pasienten får MabThera-behandling, bør de være gitt minst 4 uker før neste kur med MabThera påbegynnes.

Erfaring hittil viser at rebehandling med MabThera i ett år ved revmatoid artritt, viser generelt samme andel av pasienter med positiv antistoff titer mot *S. pneumoniae*, influensa, kusma, røde hunder, vannkopper og tetanus toksin som andelen ved behandlingsstart.

Samtidig/sekvensiell bruk av andre DMARDs ved revmatoid artritt

Samtidig bruk av MabThera og antirevmatiske legemidler andre enn de som er spesifisert under revmatoid artritt indikasjons- og doseringsavsnittene er ikke anbefalt.

Det foreligger begrensede data fra kliniske studier for fullstendig vurdering av sikkerheten ved sekvensiell bruk av andre DMARDs (inklusive TNF-hemmere og andre biologiske legemidler) etter MabThera-behandling (se pkt. 4.5). Tilgjengelig data indikerer at frekvensen av klinisk relevant infeksjon er uendret når slik behandling brukes hos pasienter som tidligere er behandlet med MabThera. Pasienter bør imidlertid observeres nøye for tegn på infeksjon dersom biologiske legemidler og/eller DMARDs blir brukt etter MabThera-behandling.

Maligniteter

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for kreftutvikling. Tilgjengelige data gir ingen holdepunkt for økt kreftrisiko for rituksimab brukt ved autoimmune indikasjoner utover den som er assosiert med den underliggende autoimmune sykdommen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2,3 mmol (eller 52,6 mg) natrium i hetteglasset på 10 ml, og 11,5 mmol (eller 263,2 mg) natrium i hetteglasset på 50 ml. Dette tilsvarer 2,6 % (for hetteglasset på 10 ml) og 13,2 % (for hetteglasset på 50 ml) av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 7,0 mg polysorbat 80 i hvert 10 ml hetteglass, som tilsvarer 0,7 mg/ml, og 35,0 mg polysorbat 80 i hvert 50 ml hetteglass, som tilsvarer 0,7 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På nåværende tidspunkt er det begrenset mengde data vedrørende mulige legemiddelinteraksjoner med MabThera.

Samtidig behandling med MabThera viste seg å ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til fludarabin eller cyklofosfamid hos KLL-pasienter. I tillegg var det tilsynelatende ingen effekt av fludarabin eller cyklofosfamid på farmakokinetikken til MabThera.

Samtidig administrering med metotreksat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til MabThera hos pasienter med revmatoid artritt.

Pasienter med titere av humant anti-musantistoff (HAMA) eller antistoff mot legemiddel (ADA) kan få allergiske- eller overfølsomhetsreaksjoner ved behandling med andre diagnostiske eller terapeutiske monoklonale antistoffer.

Blant 283 pasienter med revmatoid artritt som fikk biologisk DMARD etter gjennomført MabThera-behandling, var insidensen av klinisk relevant infeksjon mens de fikk MabThera 6,01 per 100 pasientår, sammenlignet med 4,97 per 100 pasientår under påfølgende behandling med biologisk DMARD.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av den lange retensjonstiden til rituksimab hos pasienter med B-celle uttømming, skal kvinner i fertil alder bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandling og opp til 12 måneder etter avsluttet behandling med MabThera.

Graviditet

Det er kjent at IgG krysser placentabarrieren.

B-celle nivåer hos nyfødte barn etter maternell eksponering for MabThera er ikke undersøkt i kliniske studier. Det finnes ikke tilstrekkelige og kontrollerte data fra studier hos gravide kvinner, men forbigående B-celle uttømming og lymfocytopeni er rapportert hos noen nyfødte til kvinner som har fått MabThera under graviditeten. Lignende effekter har blitt observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). På grunn av dette bør MabThera bare brukes under graviditet dersom fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet.

Amming

Begrensede data på utskillelse av rituksimab i morsmelk antyder svært lave rituksimabkonsentrasjoner i melken (relativ nyfødt dose er mindre enn 0,4 %). Få tilfeller av oppfølging av ammede nyfødte beskriver normal vekst og utvikling opp til 2 år. Uansett, siden disse data er begrensede og langtidsutfallene av ammede nyfødte forblir ukjent, anbefales ikke amming under behandling med rituksimab og optimalt sett, ikke i 6 måneder etter behandling med rituksimab.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av rituksimab på reproduksjonsorganer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende MabTheras påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den farmakologiske aktiviteten og de hittil rapporterte bivirkningene tyder imidlertid på at MabThera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Erfaring fra non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi hos voksne

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for MabThera ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi er basert på data fra pasienter i kliniske studier og ved overvåkning etter markedsføring. Disse pasientene ble behandlet med enten MabThera som monoterapi (som induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling) eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkningene som ble observert hyppigst hos pasienter som fikk MabThera var infusjonsrelaterte reaksjoner som oppstod i løpet av den første infusjonen hos de fleste pasientene. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer går vesentlig ned ved etterfølgende infusjoner og er mindre enn 1 % etter åtte doser av MabThera.

Infeksiøse reaksjoner (hovedsaklig bakterielle og virale) oppstod hos omtrent 30-55 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med NHL og hos 30-50 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med KLL .

De hyppigst rapporterte eller observerte alvorlige bivirkningene var:

- Infusjonsrelaterte reaksjoner (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom, tumorlysesyndrom), se pkt. 4.4.
- Infeksjoner, se pkt. 4.4.
- Kardiovaskulære hendelser, se pkt. 4.4.

Andre alvorlige bivirkninger som ble rapportert inkluderer hepatitt B reaktivering og PML (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger som er rapportert ved MabThera alene eller i kombinasjon med kjemoterapi er oppsummert i tabell 3. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som bare er identifisert under overvåkning etter markedsføring, og hvor frekvensen ikke kunne beregnes, er listet under "ikke kjent", se fotnoter.

Tabell 3 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller under overvåkning etter markedsføring hos pasienter med NHL og KLL behandlet med MabThera som monoterapi/vedlikeholdsbehandling eller i kombinasjon med kjemoterapi

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	bakterie-infeksjoner, virus-infeksjoner, *bronkitt	sepsis, *pneumoni, *feberinfeksjon, *herpes zoster, *luftveisinfeksjon, soppinfeksjon, infeksjon av ukjent etiologi, *akutt bronkitt, *sinusitt, hepatitt B ¹		alvorlig virus-infeksjon ² , pneumocystis jirovecii-pneumoni	progressiv multifokal leukoencefalopati	enteroviral meningoencefalitt ^{2,3}
Sykdom i blod og lymfatiske organer	nøytropeni, leukopeni, *febril nøytropeni *trombocytopeni	anemi, *pancytopeni, *granulocytopeni	koagulasjonsforstyrrelser, aplastisk anemi, hematolytisk anemi, lymfadenopati		forbigående økning i serum IgM-nivåer ⁴	sent forekommende nøytropeni ⁴

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	infusjonsrelaterte reaksjoner ⁵ , angioødem	hypersensitivitet		anafylakse	tumorlysesyndrom, cytokin frigjøringsyndrom ⁵ , serumsyke	infusjonsrelatert, akutt, reversibel trombocytopeni ⁵
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyperglykemi, vekttap, perifert ødem, ansiktsødem, økt LDH, hypokalsemi				
Psykiatriske lidelser			depresjon, nervøsitet			
Nevrologiske sykdommer		parestesi, hypoestesi, agitasjon, insomnia, vasodilatasjon, svimmelhet, angst	dysgeusi		perifer nevropati, ansiktslammelse ⁶	kranial nevropati, tap av andre sanser ⁶
Øyesykdommer		lakrimasjonsforstyrrelse, konjunktivitt			alvorlig synstap ⁶	
Sykdommer i øre og labyrint		tinnitus, øresmerter				hørselstap ⁶
Hjertesykdommer		+hjerteinfarkt ⁵ og ⁷ , arytmier, +atrieflimmer, takykardi, hjertesykdom	+venstre ventrikkelsvikt, +supraventrikulær takykardi, +ventrikulær takykardi, +angina, +myokardiskemi, bradykardi	alvorlige hjertelidelser ⁵ og ⁷	hjertesvikt ⁵ og ⁷	
Karsykdommer		hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon.			vaskulitt (hovedsaklig kutan), leukocytoklastisk vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		bronkospasme ⁵ , respiratorisk sykdom, brystmerter, dyspné, økt hoste, rhinitt	astma, bronchiolitis obliterans, lungesykdom, hypoksi	interstitiell lunge- sykdom ⁸	respirasjons- svikt ⁵	lungeinfiltrasjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	oppkast, diaré, smerter i abdomen, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi, anoreksi, irritasjon i hals	utvidelse av abdomen		gastro-intestinal perforasjon ⁸	
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett, +alopesi	urtikaria, svette, nattesvette, +hudsykdom			alvorlig bulløs hudreaksjon, Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁸	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggmerter, nakkesmerter, smerter				
Sykdommer i nyre og urinveier					nyresvikt ⁵	

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber, frysninger, asteni, hodepine	tumorsmerter, rødme, malaise, forkjølelses-syndrom, [†] utmattelse (fatigue), [†] skjelving, multiorgansvikt ⁵	smerter på infusjonsstedet			
Undersøkelser	lave IgG-nivåer					
For hver hendelse var frekvensen basert på reaksjoner av alle grader (fra mild til alvorlig), unntatt hendelser merket med "+" hvor frekvensen var basert bare på alvorlige (≥grad 3 NCI common toxicity criteria) reaksjoner. Kun den høyeste frekvensen observert i studiene er rapportert. ¹ inkluderer reaktivering av primærinfeksjoner; frekvens basert på R-FC regimet hos residiverende/refraktær KLL ² se også avsnitt infeksjon nedenfor ³ observert etter markedsføring ⁴ se også avsnitt hematologiske bivirkninger nedenfor ⁵ se også avsnitt infusjonsrelaterte bivirkninger nedenfor. Sjeldne dødelige tilfeller er rapportert ⁶ tegn og symptomer på kranial nevropati. Forekom ved varierende tidspunkt opptil flere måneder etter avsluttet MabTheraterapi. ⁷ observert hovedsakelig hos pasienter med tidligere hjerteproblemer og /eller kardiotskisk kjemoterapi og forekom oftest i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner ⁸ inkludert dødelige tilfeller						

Følgende hendelser er også rapportert som bivirkninger i kliniske studier, imidlertid ble de rapportert med lik eller lavere insidens i MabThera-armene sammenlignet med kontrollarmene: hematotoksisitet, nøytropen infeksjon, urinveisinfeksjon, sensorisk forstyrrelse, pyreksi.

Tegn og symptomer som antyder en infusjonsrelatert reaksjon ble rapportert hos mer enn 50 % av pasientene i kliniske studier, og ble i hovedsak sett ved den første infusjonen, vanligvis i løpet av den første eller de to første timene. Disse symptomene bestod i hovedsak av feber, frysninger og stivhet. Andre symptomer inkluderte rødme, angioødem, bronkospasme, oppkast, kvalme, urtikaria/utslett, utmattelse (fatigue), hodepine, irritasjon i hals, rhinitt, pruritus, smerter, takykardi, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlysesyndrom. Alvorlig infusjonsrelaterte reaksjoner (som bronkospasme, hypotensjon) oppstod i opptil 12 % av tilfellene. Ytterligere reaksjoner som ble rapportert i noen av tilfellene var myokard infarkt, atrieflimmer og pulmonært ødem og akutt reversibel trombocyttopeni. Forverring av eksisterende hjertesykdom som angina pectoris eller kongestiv hjertesvikt eller andre alvorlige hjertelidelser (hjertesvikt, myokard infarkt, atrieflimmer) pulmonært ødem, multiorgansvikt, tumorlysesyndrom, cytokinfrigjøringsyndrom, nyresvikt og respirasjonssvikt ble rapportert med lavere eller ukjent frekvens. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer gikk vesentlig ned ved etterfølgende infusjoner og er < 1 % av pasientene ved den åttende syklusen av MabThera(-innholdende) behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

MabThera induserer B-celle uttømming hos omtrent 70-80 % av pasientene, men var assosiert med reduserte serum immunoglobuliner hos kun et fåtall av pasientene.

Lokalisert candidainfeksjon og herpes zoster ble rapportert med høyere insidens i MabThera-armen i randomiserte studier. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos omtrent 4 % av pasientene behandlet med MabThera som monoterapi. Høyere frekvenser av infeksjoner totalt, inkludert grad 3 og 4 infeksjoner, ble observert under MabThera vedlikeholdsbehandling opptil 2 år sammenlignet med observasjon. Det var ingen kumulativ toksisitet med tanke på infeksjoner rapportert i løpet av en 2 års behandlingsperiode. I tillegg er andre alvorlige virusinfeksjoner, enten nye, reaktiverte eller forverrede hvor noen var dødelige, rapportert ved MabThera-behandling. Flertallet av pasientene har fått MabThera i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av hematopoetisk stamcelle transplantasjon. Eksempler på slike alvorlige virusinfeksjoner er infeksjoner forårsaket av herpes virus (cytomegalovirus, varicella zoster virus og herpes simplex virus), JC virus (progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)), enterovirus (meningoencefalitt) og hepatitt C virus (se pkt. 4.4). I kliniske studier er det også rapportert tilfeller av dødelig PML som har oppstått etter sykdomsprogresjon og rebehandling. Tilfeller av hepatitt B reaktivering er rapportert, flertallet var hos pasienter som fikk MabThera i kombinasjon med cytotoxisk kjemoterapi. Hos pasienter med residiverende /refraktær KLL, var forekomsten av hepatitt B infeksjon grad 3 eller 4 (reaktivering og primær infeksjon) 2 % i

R-FC vs. 0 % FC. Progresjon av Kaposis sarkom er sett hos pasienter behandlet med MabThera som har eksisterende Kaposis sarkom. Disse tilfellene oppstod ved ikke godkjente indikasjoner, og flertallet av pasientene var hiv-positive.

Hematologiske bivirkninger

I kliniske studier der MabThera ble gitt i 4 uker, forekom hematologiske abnormaliteter hos en liten del av pasientene og var oftest milde og forbigående. Alvorlig (grad 3 og 4) nøyтроpeni ble rapportert hos 4,2 % av pasientene, alvorlig anemi ble rapportert hos 1,1 % av pasientene og alvorlig trombocytopeni ble rapportert hos 1,7 % av pasientene. Ved MabThera vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år ble leukopeni (5 % vs. 2 %, grad 3/4) og nøyтроpeni (10 % vs. 4 %, grad 3/4) rapportert med høyere frekvens sammenlignet med observasjon. Insidensen av trombocytopeni var lav (< 1 %, grad 3/4) og var ikke ulik i behandlingsarmene. I løpet av behandlingstiden i studier med MabThera i kombinasjon med kjemoterapi ble grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %) og nøyтроpeni (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % i tidligere ubehandlet KLL) og pancytopeni (R-FC 3 % vs. FC 1 % i tidligere ubehandlet KLL) vanligvis rapportert med høyere frekvens sammenlignet med kjemoterapi alene. De høyere insidensene av nøyтроpeni hos pasienter behandlet med MabThera og kjemoterapi var imidlertid ikke assosiert med en høyere insidens av infeksjoner og parasittære sykdommer sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene. Studier av pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL har vist at opp til 25 % av pasientene, etter behandling med MabThera pluss FC, fikk forlenget nøyтроpeni (telling av nøyтроfile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ mellom dag 24 og dag 42 etter siste dose) eller fikk forsinket nøyтроpeni (telling av nøyтроfile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ senere enn dag 42 etter siste dose hos pasienter som tidligere ikke har hatt forlenget nøyтроpeni eller med normal telling før dag 42). Det ble ikke rapportert om forskjell i insidensen av anemi. Det ble rapportert om noen tilfeller av sent forekommende nøyтроpeni som oppstod mer enn fire uker etter den siste infusjonen av MabThera. I studien ved førstelinjebehandling av KLL, opplevde pasienter med Binet stadium C flere alvorlige bivirkninger i R-FC-armen sammenlignet med FC-armen (R-FC 83 % vs. FC 71 %). I den residiverende/refraktær KLL-studien, ble grad 3/4 trombocytopeni rapportert hos 11 % av pasientene i R-FC-gruppen sammenlignet med 9 % av pasientene i FC-gruppen.

I studier av MabThera hos pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi ble det sett forbigående økninger i serum IgM nivåer etter behandlingsstart, noe som kan være assosiert med hyperviskositet og relaterte symptomer. Den forbigående IgM økningen gikk vanligvis tilbake til minst baseline nivå i løpet av 4 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I kliniske studier med MabThera som monoterapi ble kardiovaskulære bivirkninger rapportert hos 18,8 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hypotensjon og hypertensjon. Tilfeller av arrytmier grad 3 eller 4 (inkludert ventrikulær og supraventrikulær takykardi) og angina pectoris under infusjon ble rapportert. Under vedlikeholdsbehandling var insidensen av grad 3 til 4 hjertesykdommer sammenlignbar mellom pasienter behandlet med MabThera og observasjon. Hjerdebivirkninger ble rapportert som alvorlige bivirkninger (inkludert atrieflimmer, myokard infarkt, venstre ventrikkelsvikt, myokard iskemi) hos 3 % av pasientene behandlet med MabThera sammenlignet med < 1 % av pasientene under observasjon. I studier som evaluerte MabThera i kombinasjon med kjemoterapi var insidensen av grad 3 og 4 hjerterarrytmier, i hovedsak supraventrikulære arrytmier som takykardi og atrieflimmer, høyere i R-CHOP gruppen (14 pasienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP gruppen (3 pasienter, 1,5 %). Alle disse arrytmiene oppstod i sammenheng med MabThera infusjonen eller var forbundet med predisponerte tilstander som feber, infeksjon, akutt hjerteinfarkt eller pre-eksisterende respiratorisk og kardiovaskulær sykdom. Det ble ikke observert noen forskjell mellom R-CHOP og CHOP gruppene i insidensen av andre grad 3 og 4 hjertesykdommer inkludert hertesvikt, myokardsykdom og manifestasjoner av koronarsykdom. Ved KLL var den totale forekomsten av hjertesykdommer grad 3 eller 4 lav både i førstelinje-studien (4 % R-FC, 3 % FC) og i residiverende/refraktær-studien (4 % R-FC, 4 % FC).

Respirasjonssystemet

Tilfeller av interstitiell lungesykdom, enkelte med fatalt utfall, har blitt rapportert.

Nevrologiske lidelser

I løpet av behandlingsperioden (induksjonsbehandlingsfase bestående av R-CHOP for opptil åtte sykler), opplevde 4 pasienter (2 %) som ble behandlet med R-CHOP, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboembolisk cerebrovaskulære hendelser i løpet av den første behandlingssyklusen. Det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene i insidensen av andre tromboemboliske hendelser. I motsetning hadde tre pasienter (1,5 %) cerebrovaskulære hendelser i CHOP gruppen. Alle tilfellene oppstod i oppfølgingsperioden. Ved KLL var den totale forekomsten av nevrologiske sykdommer grad 3 eller 4 lav både i førstelinje-studien (4 % R-FC, 4 % FC) og i residiverende/refraktær-studien (3 % R-FC, 3 % FC).

Tilfeller av posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) / reversibelt posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er rapportert. Tegn og symptomer inkluderte synsforstyrrelser, hodepine, kramper og forandret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES/RPLS diagnose må bekreftes med bilder av hjernen. De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Det har blitt observert gastrointestinale perforasjoner, som i noen tilfeller medførte dødsfall, hos pasienter som fikk MabThera for behandling av non-Hodgkins lymfom. I flertallet av disse tilfellene ble MabThera gitt sammen med kjemoterapi.

IgG-nivåer

I den kliniske studien som evaluerte MabThera vedlikeholdsbehandling ved residivert/refraktært follikulært lymfom, var median IgG-nivåer under nedre normalgrense (< 7g/l) etter induksjonsbehandling i både observasjons- og MabThera-gruppen. Median IgG-nivå økte senere i observasjonsgruppen og kom over nedre grense for normalverdier, men forble konstant i MabThera-gruppen. Andelen pasienter med IgG-nivåer under nedre normalgrense var rundt 60 % i MabThera-gruppen gjennom hele 2-årsperioden for behandling, mens den avtok i observasjonsgruppen (36 % etter 2 år).

Et lite antall av spontane tilfeller og tilfeller fra litteraturen av hypogammaglobulinemi har blitt observert hos pediatrike pasienter behandlet med MabThera, i noen tilfeller alvorlige og med behov for langtids immunoglobulin-substitusjonsterapi. Konsekvensene av nedsatt B-cellenivå over lang tid hos pediatrike pasienter er ukjent.

Hud og underhudsykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Undergrupper av pasientpopulasjoner - MabThera som monoterapi

Eldre (65 år og over):

Insidensen av bivirkninger av alle grader og av bivirkninger grad 3 eller 4 var lik hos eldre sammenlignet med yngre pasienter (under 65 år).

”Bulky” sykdom

Det var en høyere insidens av grad 3 og 4 bivirkninger hos pasienter med ”bulky” sykdom enn hos pasienter uten ”bulky” sykdom (25,6 % vs. 15,4 %). Insidensen av bivirkninger av alle grader var lik i disse to gruppene.

Gjentatt behandling

Prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved gjentatt behandling med ytterligere MabThera kurer, var tilsvarende prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved oppstartsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger grad 3/4) .

Undergrupper av pasientpopulasjoner - MabThera kombinasjonsbehandling

Eldre (65 år og over)

Forekomsten av bivirkninger grad 3/4 i blod og lymfatiske organer var høyere hos eldre pasienter sammenlignet med hos yngre pasienter (under 65 år), ved tidligere ubehandlet eller residiverende/refraktær KLL.

Erfaring fra pediatrike pasienter med DLBCL/BL/BAL/BLL

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

En multisenter, ublindert, randomisert studie av Lymfom Malin type B kjemoterapi (LMB) med eller uten MabThera ble utført med pediatrike pasienter (i alderen 6 måneder til inntil 18 år) med tidligere ubehandlet, fremskreden, CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL.

Totalt 309 pediatrike pasienter fikk MabThera og ble inkludert i sikkerhetsanalyse-populasjonen. De pediatrike pasientene som ble randomisert til LMB kjemoterapiarmen med MabThera eller inkludert i den delen av studien som hadde én behandlingsarm, fikk MabThera administrert med dosen 375 mg/m² kroppsoverflate. De fikk totalt seks i.v. infusjoner med MabThera (to under hver av de to induksjonskurene og én under hver av de to konsolideringskurene med LMB-regimet).

Sikkerhetsprofilen til MabThera hos pediatrike pasienter (i alderen 6 måneder til inntil 18 år) med tidligere ubehandlet, fremskreden CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL, var generelt samsvarende i type, natur og alvorlighetsgrad med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne NHL- og KLL-pasienter. Tillegg av MabThera til kjemoterapi førte til en økt risiko av noen typer hendelser som infeksjoner (inkludert sepsis) sammenlignet med kjemoterapi alene.

Erfaring fra revmatoid artritt

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for MabThera ved revmatoid artritt er basert på data fra pasienter i kliniske studier og fra overvåkning etter markedsføring.

Sikkerhetsprofilen for MabThera hos pasienter med alvorlig revmatoid artritt er oppsummert i avsnittet under. I kliniske studier mottok mer enn 3100 pasienter minst én behandlingssyklus og ble fulgt opp i en periode som varierte fra 6 måneder til over 5 år. Omtrent 2400 pasienter fikk to eller flere behandlingssykluser og over 1000 pasienter hadde mottatt 5 eller flere sykluser. Sikkerhetsinformasjonen innhentet etter markedsføring reflekterer den forventede bivirkningsprofilen som er sett i kliniske studier for MabThera (se pkt. 4.4)

Pasienter fikk 2 x 1000 mg MabThera med 2 ukers mellomrom, i tillegg til metotreksat (10-25 mg/uke). MabThera-infusjoner ble gitt etter en intravenøs infusjon av 100 mg metylprednisolon, og pasientene fikk også behandling med oralt prednison i 15 dager.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet i tabell 4. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra de tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene som kun er identifisert under overvåking etter markedsføring, og hvor man ikke kunne estimere en frekvens, er oppført under "ikke kjent", se fotnoter.

Bivirkningene som ble observert hyppigst og ansett som forårsaket av MabThera var infusjonsrelaterte reaksjoner. Den totale forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner i kliniske studier var 23 % av

pasientene etter den første infusjon og avtok ved påfølgende infusjoner. I tillegg til bivirkninger som er observert i kliniske RA-studier med MabThera har progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4) og serumsykdom-lignende reaksjon blitt rapportert etter markedsføring.

Tabell 4 Oppsummering av bivirkninger rapportert i kliniske studier eller fra overvåking etter markedsføring hos pasienter med revmatoid artritt som har fått MabThera

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	øvre luftveis- infeksjon, urinveis- infeksjoner	bronkitt, sinusitt, gastroenteritt, tinea pedis			progressiv multifokal leukoencefal opati, hepatitt B- reaktivering	alvorlig virus- infeksjon ^{1, 2} , enteroviral meningoence falitt ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		nøytropeni ³		forsinket nøytropeni ⁴	serumsykdo m-lignende reaksjon	
Forstyrrelser i immunsystemet	⁵ infusjons- relaterte reaksjoner (hypertensjon, kvalme, utslett, feber, kløe, urtikaria, irritasjon i halsen hetetokter, hypotensjon, rhinitt, skjelvinger, takykardi, fatigue, orofaryngeal smerte, perifert ødem, erytem)		⁵ infusjons- relaterte reaksjoner (generalisert ødem, bronkospasme, tung pust, laryngealt ødem, angionevrotisk ødem, generalisert kløe, anafylaksi, anafylaktoid reaksjon)			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyperkolesterole mi				
Psykiatriske lidelser		depresjon, angst				
Nevrologiske sykdommer	hodepine	parestesi, migrene, svimmelhet, isjias				
Hjertesykdommer				angina pectoris, atrieflimmer, hjertesvikt, hjerteinfarkt	atrieflutter	
Gastrointestinale sykdommer		dyspepsi, diaré, gastroøsofageal refluks, sårddannelser i munn, øvre abdominalsmerter				

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer		alopesi			toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens- Johnsons syndrom ⁷	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		artralgi/muskel- og skjelettsmerte, artrose, bursitt				
Undersøkelser	lave IgM-nivåer ⁶	lave IgG-nivåer ⁶				

¹ Se også avsnittet under om infeksjoner.

² Observerte under overvåking etter markedsføring

³ Frekvenskategori stammer fra laboratorieverdier innsamlet som del av rutinemessige laboratoriemonitoringer i kliniske studier.

⁴ Frekvenskategori hentet fra data etter markedsføring.

⁵ Reaksjoner under eller innen 24 timer etter infusjon. Se også om infusjonsrelaterte reaksjoner nedenfor. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan skyldes hypersensitivitet og / eller virkningsmekanismen.

⁶ Inkluderer observasjoner samlet inn som en del av rutinemessige laboratoriemonitoringer.

⁷ Inkluderer dødelige utfall

Gjentatte sykkluser

Gjentatte behandlingssykkluser er forbundet med en tilsvarende bivirkningsprofil som den som er sett etter første eksponering. Forekomsten av alle bivirkninger etter første behandling med MabThera var høyest i løpet av de første seks månedene og sank deretter. Dette skyldes hovedsakelig infusjonsrelaterte reaksjoner (mest frekvent i løpet av den første behandlingssyklusen), forverring av RA og infeksjoner, som alle var hyppigst forekommende de første seks månedene av behandlingen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

De vanligste bivirkningene etter å ha fått MabThera i kliniske studier var infusjonsrelaterte reaksjoner (se tabell 4). Blant de 3189 pasientene som ble behandlet med MabThera, opplevde 1135 (36 %) minst én infusjonsrelatert reaksjon mens 733 (23 %) av pasientene opplevde en infusjonsrelatert reaksjon etter første eksponering for MabThera. Hyppigheten av infusjonsrelaterte reaksjoner sank ved påfølgende infusjoner. I kliniske studier opplevde mindre enn 1 % (17/3189) av pasientene en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon. Det var ingen CTC grad 4 infusjonsrelaterte reaksjoner og ingen dødsfall forårsaket av infusjonsrelaterte reaksjoner i kliniske studier. Forekomsten av CTC grad 3 bivirkninger, og infusjonsrelaterte reaksjoner som førte til seponering, avtok etter flere sykkluser og var sjeldne fra og med tredje sykklus. Premedisinering med intravenøs glukokortikoid reduserte signifikant forekomst og alvorlighetsgrad av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner med dødelig utfall har blitt rapportert etter markedsføring av legemidlet.

En studie ble designet for å evaluere sikkerheten av en raskere infusjon med MabThera hos pasienter med revmatoid artritt. I denne studien fikk pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA, som ikke opplevde en alvorlig infusjonsrelatert bivirkning under eller innen 24 timer etter den første studie-infusjonen, muligheten til å motta en 2 timers infusjon med MabThera. Pasienter som tidligere hadde opplevd en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon i forbindelse med en biologisk behandling mot RA ble ekskludert fra studien. Forekomst, typer og alvorlighetsgraden av infusjonsrelatert bivirkninger var i samsvar med det som er observert tidligere. Ingen alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger ble observert.

Infeksjoner

Den totale insidensen av infeksjon rapportert i kliniske studier var ca. 94 per 100 pasientår hos MabThera-behandlede pasienter. Infeksjonene var fortrinnsvis milde eller moderate og besto hovedsaklig av øvre luftveisinfeksjoner og urinveisinfeksjoner. Insidensen av infeksjoner som var alvorlige eller krevde intravenøs antibiotikabehandling var omtrent 4 av 100 pasientår. Det var ingen

signifikant økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner etter flere sykler med MabThera. Infeksjoner i nedre luftveier (inkludert pneumoni) har vært rapportert i kliniske studier, med tilsvarende insidens i MabThera-armen som i kontrollarmen.

Ved bruk etter markedsføring, har det blitt rapportert om alvorlige virusinfeksjoner hos RA-pasienter som behandles med rituksimab.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati med fatalt utfall er rapportert etter bruk av MabThera for behandling av autoimmune sykdommer. Dette inkluderer revmatoid artritt og andre autoimmune sykdommer utenfor godkjent indikasjon, inkludert systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitt.

Tilfeller av hepatitt B-reaktivering har blitt rapportert hos pasienter med non-Hodgkins lymfom som mottok MabThera i kombinasjon med cytotoksisk kjemoterapi (se non-Hodgkins lymfom). Reaktivering av hepatitt B-infeksjon har også blitt rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter med revmatoid artritt som mottar MabThera (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære bivirkninger

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ble rapportert med en insidens på 1,3 per 100 pasientår hos MabThera-behandlede pasienter sammenlignet med 1,3 per 100 pasientår hos pasienter som fikk placebo. Andelen pasienter som opplevde kardiovaskulære bivirkninger (alle eller alvorlige) økte ikke i senere sykluser.

Nevrologiske hendelser

Tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) / reversibelt posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) har blitt rapportert. Tegn og symptomer inkluderer synsforstyrrelser, hodepine, kramper og endret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnostisering av PRES/RPLS må bekreftes med bilder av hjernen (MR). De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Nøytropeni

Tilfeller av nøytropeni ble observert ved behandling med MabThera. Disse tilfellene var hovedsakelig forbigående og milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Nøytropeni kan oppstå flere måneder etter administrering av MabThera (se pkt. 4.4).

I placebokontrollerte perioder i kliniske studier, opplevde 0,94 % (13/1382) av MabThera-behandlede pasienter og 0,27 % (2/731) av placebopasienter alvorlig nøytropeni.

Etter markedsføring har det blitt rapportert sjeldne tilfeller av nøytropeni, inkludert alvorlig sent inntreffende og vedvarende nøytropeni, noen assosiert med dødelige infeksjoner.

Hud- og underhudsykdommer:

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert svært sjeldent, noen med dødelig utfall.

Unormale laboratorieresultater:

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM lavere enn nedre normalgrense) har blitt observert hos RA-pasienter behandlet med MabThera. Det var ingen økt rate av samlet antall infeksjoner eller alvorlige infeksjoner etter utvikling av lav IgG eller IgM (se pkt. 4.4).

Et lite antall av spontane tilfeller og tilfeller fra litteraturen av hypogammaglobulinemi har blitt observert hos pediatrike pasienter behandlet med MabThera, i noen tilfeller alvorlige og med behov for langtids immunoglobulin-substitusjonsterapi. Konsekvensene av nedsatt B-cellenivå over lang tid hos pediatrike pasienter er ukjent.

Erfaring fra granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)
Den generelle sikkerhetsprofilen til MabThera hos voksne og til pediatriske GPA/MPA-pasienter er basert på data fra pasienter fra 3 kliniske studier og fra overvåking etter markedsføring.

Induksjon av remisjon hos voksne (GPA/MPA studie 1)

99 voksne pasienter i GPA/MPA studie 1 ble behandlet for induksjon av remisjon av GPA og MPA med MabThera (375 mg/m² én gang ukentlig i 4 uker) og glukokortikoider (se pkt. 5.1).

Bivirkningene fra GPA/MPA studie 1 som er angitt i tabell 5 med frekvenskategorisering «vanlige» eller «svært vanlige» er alle bivirkninger som oppsto med en frekvens på $\geq 5\%$ i MabThera-gruppen og med høyere frekvens enn i sammenligningsgruppen.

Bivirkningene som kun er identifisert under overvåking etter markedsføring, og hvor man ikke kunne estimere en frekvens, er oppført under «ikke kjent», se fotnoter.

Tabell 5 Bivirkninger som forekom ved måned 6 hos $\geq 5\%$ av voksne pasienter som fikk MabThera i GPA/MPA studie 1 (rituksimab n = 99), med en høyere frekvens enn sammenligningsgruppen, eller under overvåking etter markedsføring.

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		urinveisinfeksjon, bronkitt, herpes zoster, nasofaryngitt	alvorlig virusinfeksjon ^{1,2} , enteroviral meningoencefalitt ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		cytokinfrigjøringsyndrom	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyperkalemi	
Psykiatriske lidelser	søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, tremor		
Karsykdommer	hypertensjon	rødme	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hoste, dyspné, neseblødning	nesetetthet	
Gastrointestinale sykdommer	diaré	dyspepsi, forstoppelse	
Hud- og underhudssykdommer		akne	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelspasmer, artralgi, ryggsmerte	muskelsvakhet, muskel- og skjelettsmerter, smerte i ekstremitetene	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem		
Undersøkelser		redusert hemoglobin	
¹ Observerert under overvåking etter markedsføring.			
² Se også avsnittet under om infeksjoner.			

Vedlikeholdsbehandling hos voksne (GPA/MPA studie 2)

I GPA/MPA studie 2 ble totalt 57 voksne pasienter med alvorlig, aktiv GPA og MPA behandlet med MabThera for vedlikehold av remisjonen (se pkt. 5.1).

Tabell 6 Bivirkninger som forekom hos ≥ 5 % av voksne pasienter som fikk MabThera i GPA/MPA studie 2 (rituksimab n=57), med en høyere frekvens enn sammenligningsgruppen, eller under overvåking etter markedsføring.

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	bronkitt	rhinitt	alvorlig virusinfeksjon ^{1,2} , enteroviral meningoencefalitt ¹
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné	
Gastrointestinale sykdommer		diaré	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		feber, influensalignende sykdom, perifert ødem	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ³		
¹ Observert under overvåking etter markedsføring. ² Se også avsnittet under om infeksjoner. ³ Detaljer om infusjonsrelaterte reaksjoner er oppgitt under avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".			

Den generelle bivirkningsprofilen var samsvarende med den veletablerte sikkerhetsprofilen for MabThera ved godkjente autoimmune indikasjoner, inkludert GPA og MPA. Totalt 4 % av pasientene i MabThera-armen opplevde bivirkninger som førte til seponering. De fleste bivirkningene i MabThera-armen var av mild eller moderat intensitet. Ingen av pasientene i MabThera-armen opplevde fatale bivirkninger.

De hyppigst rapporterte hendelsene vurdert som bivirkninger var infusjonsrelaterte reaksjoner og infeksjoner.

Langtidsoppfølging (GPA/MPA studie 3)

I en langtids sikkerhets-observasjonsstudie fikk 97 GPA- og MPA-pasienter behandling med MabThera (gjennomsnittlig 8 infusjoner [variasjon 1-28]) i opptil 4 år, i henhold til legens standard praksis og skjønn. Den generelle sikkerhetsprofilen var samsvarende med den veletablerte sikkerhetsprofilen for MabThera ved RA, GPA og MPA, og ingen nye bivirkninger ble rapportert.

Pediatrike pasienter

En ublindert, enarmet studie ble utført med 25 pediatrike pasienter med alvorlig, aktiv GPA eller MPA. Hele studieperioden bestod av en 6-måneders remisjon-induksjonsfase med en oppfølging på minimum 18 måneder og inntil maksimalt 4-5 år totalt. Under oppfølgingsfasen ble MabThera gitt ut fra utprøvers skjønn (17 av 25 pasienter mottok ytterligere MabThera-behandling). Annen samtidig immunsuppressiv behandling var tillatt (se pkt. 5.1).

Bivirkninger ble regnet som uønskede hendelser hvis de oppstod med en frekvens på ≥ 10 %. Inkludert i disse var: infeksjoner (17 pasienter [68 %] i remisjon-induksjonsfasen, 23 pasienter [92 %] i hele studieperioden), infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) (15 pasienter [60 %] i remisjon-induksjonsfasen, 17 pasienter [68 %] i hele studieperioden) og kvalme (4 pasienter [16 %] i remisjon-induksjonsfasen, 5 pasienter [20 %] i hele studieperioden).

Under hele studieperioden var sikkerhetsprofilen til MabThera samsvarende med det som ble rapportert under remisjon-induksjonsfasen.

Sikkerhetsprofilen til MabThera hos pediatrike GPA- eller MPA-pasienter var samsvarende i type, natur og alvorlighetsgrad med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter ved godkjente autoimmune indikasjoner, inkludert GPA eller MPA hos voksne.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I GPA/MPA studie 1 (studie av induksjon av remisjon hos voksne) ble infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) definert som enhver bivirkning som forekommer innen 24 timer etter infusjon i sikkerhetspopulasjonen og som ble ansett av utprøver å være infusjonsrelatert. Av de 99 pasientene som ble behandlet med MabThera opplevde 12 pasienter (12 %) minst én IRR. Alle IRRs var CTC grad 1 eller 2. De vanligste IRRs inkludert cytokinfrigjøringsyndrom, rødme, irritasjon i halsen og tremor. MabThera ble gitt i kombinasjon med intravenøse glukokortikoider som kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av disse hendelsene.

I GPA/MPA studie 2 (studie av vedlikeholdsbehandling hos voksne) opplevde 7/57 (12 %) av pasientene i MabThera-armen minst én infusjonsrelatert reaksjon. Forekomsten av IRR-symptomer var høyest under eller etter den første infusjonen (9 %) og avtok ved påfølgende infusjoner (< 4 %). Alle IRR-symptomene var milde eller moderate, og de fleste ble rapportert som «Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum» og «Hud- og underhudssykdommer» fra organklasser systemet.

I den kliniske studien med pediatriske pasienter med GPA eller MPA, ble de rapporterte infusjonsrelaterte reaksjonene i hovedsak sett ved den første infusjonen (8 pasienter [32 %]), og de avtok over tid med antall MabThera-infusjoner (20 % ved den andre infusjonen, 12 % ved den tredje infusjonen og 8 % ved den fjerde infusjonen). De vanligste infusjonsrelaterte reaksjonene rapportert under remisjon-induksjonsfasen var: hodepine, hudutslett, rennende nese og pyreksi (8 % for hvert av symptomene). De observerte symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner var tilsvarende det som er kjent hos voksne GPA- eller MPA-pasienter behandlet med MabThera. De fleste infusjonsrelaterte reaksjonene var grad 1 eller grad 2. Det ble rapportert to ikke-alvorlige grad 3 IRRs, og ingen grad 4 eller grad 5 IRRs. En alvorlig grad 2 IRR (generalisert ødem som løste seg med behandling) ble rapportert hos én pasient (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

I GPA/MPA studie 1 var den totale hyppigheten av infeksjon omtrent 237 per 100 pasientår (95 % KI 197 - 285) ved det 6-måneders primære endepunkt. Infeksjoner var hovedsakelig milde til moderate og besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner, herpes zoster og urinveisinfeksjoner. Frekvensen av alvorlige infeksjoner var omtrent 25 per 100 pasientår. Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen i MabThera-gruppen var lungebetennelse med en frekvens på 4 %.

I GPA/MPA studie 2 opplevde 30/57 pasienter (53 %) i MabThera-armen infeksjoner. Forekomsten av alle grader av infeksjoner var tilsvarende mellom armene. Infeksjonene var hovedsakelig milde til moderate. De vanligste infeksjonene i MabThera-armen inkluderte øvre luftveisinfeksjoner, gastroenteritt, urinveisinfeksjoner og herpes zoster. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var tilsvarende i begge armene (omtrent 12 %). Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen i MabThera-gruppen var mild eller moderat bronkitt.

I den kliniske studien med pediatriske pasienter med alvorlig, aktiv GPA og MPA, var 91 % av de rapporterte infeksjonene ikke alvorlige. 90 % var milde til moderate.

De vanligste infeksjonene i hele studieperioden var: øvre luftveisinfeksjoner (48 %), influensa (24 %), konjunktivitt (20 %), nasofaryngitt (20 %), nedre luftveisinfeksjoner (16 %), sinusitt (16 %), virale øvre luftveisinfeksjoner (16 %), øreinfeksjoner (12 %), gastroenteritt (12 %), faryngitt (12 %) og urinveisinfeksjoner (12 %). Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 7 pasienter (28 %), og inkluderte influensa (2 pasienter [8 %]) og nedre luftveisinfeksjoner (2 pasienter [8 %]) som de hyppigst rapporterte hendelsene.

Ved bruk etter markedsføring, har det blitt rapportert om alvorlige virusinfeksjoner hos GPA-/MPA-pasienter som behandles med rituksimab.

Maligniteter

I GPA/MPA studie 1 var forekomsten av kreft hos MabThera-behandlede pasienter 2,00 per 100 pasientår ved studieslutt (når den siste pasienten hadde fullført oppfølgingsperioden). På grunnlag av standardiserte insidensrater, vises insidensen av maligniteter å være lik den som tidligere er rapportert for pasienter med ANCA-assosierte vaskulitter.

I den pediatrike kliniske studien ble ingen krefttilfeller rapportert i løpet av en oppfølgingsperiode på inntil 54 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I GPA/MPA studie 1 oppsto kardiaale bivirkninger med en frekvens på ca. 273 per 100 pasientår (95 % KI 149-470) ved 6-måneders primært endepunkt. Frekvensen av alvorlige kardiaale bivirkninger var 2,1 per 100 pasientår (95 % KI 3-15). De hyppigst rapporterte bivirkningene var takykardi (4 %) og atrieflimmer (3 %) (se pkt. 4.4).

Nevrologiske hendelser

Tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) / reversibelt posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) har blitt rapportert. Tegn og symptomer inkluderer synsforstyrrelser, hodepine, kramper og endret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnostisering av PRES/RPLS må bekreftes med bilder av hjernen (MR). De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Hepatitt-B reaktivering

Et lite antall tilfeller av hepatitt-B reaktivering, noen med dødelig utfall, er rapportert hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som fikk MabThera etter markedsføring.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi (IgA, IgG eller IgM under nedre grense for normalverdi) er observert hos voksne og pediatrike pasienter med GPA og MPA behandlet med MabThera.

I GPA/MPA studie 1 var det i MabThera-gruppen ved 6 måneder henholdsvis 27 %, 58 % og 51 % av pasientene med normale immunoglobulinnivåer ved baseline som hadde lave IgA-, IgG- og IgM-nivåer, i forhold til henholdsvis 25 %, 50 % og 46 % i syklofosamid-gruppen. Frekvensen av infeksjoner generelt og av alvorlige infeksjoner økte ikke etter utvikling av lave nivåer av IgA, IgG eller IgM.

I GPA/MPA studie 2 ble det ikke observert noen forskjell av klinisk betydning mellom de to behandlingsarmene eller reduksjoner i nivåer av totalt immunoglobulin, IgG, IgM eller IgA gjennom studien.

I den pediatrike kliniske studien ble det rapportert hypogammaglobulinemi hos 3/25 (12 %) av pasientene i løpet av hele studieperioden. 18 pasienter (72 %) hadde vedvarende lave IgG-verdier (definert som Ig-verdier under nedre grense for normalområde i minst 4 måneder) (av disse hadde 15 pasienter også vedvarende lave verdier av IgM).

Tre pasienter ble behandlet med intravenøst immunoglobulin (i.v.-IG). Basert på begrensede data kan det ikke trekkes noen bestemte konklusjoner om vedvarende lave IgG- og IgM-verdier førte til en økt risiko for alvorlig infeksjon hos disse pasientene. Konsekvensene av langvarig uttømming av B-celler hos pediatrike pasienter er ikke kjent.

Nøytropeni

I GPA/MPA studie 1 utviklet 24 % av pasientene i MabThera-gruppen (enkel behandling) og 23 % av pasientene i syklofosamid-gruppen nøytropeni av CTC grad 3 eller høyere. Nøytropeni var ikke forbundet med en observert økning i alvorlig infeksjon i MabThera-behandlede pasienter.

I GPA/MPA studie 2 var forekomsten av nøytropeni av alle grader 0 % hos pasienter behandlet med MabThera versus 5 % hos pasienter behandlet med azatioprin.

Hud- og underhudsykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, har blitt rapportert svært sjeldent.

Erfaring fra pemfigus vulgaris

Den generelle sikkerhetsprofilen til MabThera ved pemfigus vulgaris er basert på data fra pasienter fra 2 kliniske studier og fra overvåking etter markedsføring.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen fra PV studie 1 (studie ML22196) og PV studie 2 (studie WA29330)

Sikkerhetsprofilen for MabThera i kombinasjon med kortvarig behandling med glukokortikoider i lave doser hos pasienter med pemfigus vulgaris ble studert i en fase III, randomisert, kontrollert, åpen multisenterstudie. Trettiåtte (38) av de inkluderte pasientene med pemfigus vulgaris (PV) ble randomisert til MabThera-gruppen (PV studie 1). Pasientene som ble randomisert til MabThera-gruppen fikk en startdose på 1000 mg i.v. på studiedag 1 og en andre dose på 1000 mg i.v. på studiedag 15. Vedlikeholdsdoser på 500 mg i.v. ble administrert ved måned 12 og 18. Pasientene kunne få 1000 mg i.v. ved tidspunkt for tilbakefall (se pkt. 5.1).

PV studie 2 var en randomisert, dobbeltblindet, «double-dummy», aktiv komparator, multisenterstudie utført for å undersøke MabTheras effekt og sikkerhet sammenlignet med mykofenolatmofetil hos pasienter med moderat til alvorlig PV med behov for orale kortikosteroider. I denne studien fikk 67 PV-pasienter behandling med MabThera i inntil 52 uker (initielt 1000 mg i.v. på studiedag 1 og en andre dose på 1000 mg i.v. på studiedag 15, gjentatt ved uke 24 og uke 26) (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen til MabThera ved PV var samsvarende med den etablerte sikkerhetsprofilen ved andre godkjente autoimmune indikasjoner.

Bivirkningstabell for PV studie 1 og 2 eller under overvåking etter markedsføring

Bivirkningene fra PV studie 1 og 2 med frekvenskategorisering «vanlige» eller «svært vanlige» er presentert i tabell 7. I PV studie 1 ble bivirkninger definert som uheldige hendelser med en frekvens på ≥ 5 % blant PV-pasienter behandlet med MabThera, med en ≥ 2 % absolutt forskjell i forekomst mellom gruppen behandlet med MabThera og gruppen med standarddose prednison, inntil måned 24. Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger i studie 1. I PV studie 2 ble bivirkninger definert som uheldige hendelser som forekom hos ≥ 5 % av pasientene i MabThera-armen og som ble vurdert som relatert til behandlingen.

Bivirkningene som kun er identifisert under overvåking etter markedsføring, og hvor man ikke kunne estimere en frekvens, er oppført under "ikke kjent", se fotnoter.

Tabell 7 Bivirkninger hos MabThera-behandlede pasienter med pemfigus vulgaris i PV studie 1 (inntil måned 24) og PV studie 2 (inntil uke 52), eller under overvåking etter markedsføring

MedDRA organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	øvre luftveisinfeksjoner	herpesvirusinfeksjon herpes zoster oral herpes konjunktivitt nasofaryngitt oral candidainfeksjon urinveisinfeksjon	alvorlig virusinfeksjon ^{1,2} enteroviral meningoencefalitt ¹
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		hudpapillom	
Psykiatriske lidelser	dystymi (persistent depressive disorder)	alvorlig depresjon irritabilitet	
Nevrologiske sykdommer	hodepine	svimmelhet	
Hjertesykdommer		takykardi	
Gastrointestinale sykdommer		øvre abdominalsmerter	
Hud- og underhudssykdommer	alopesi	kløe urtikaria hudsykdom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		muskel- og skjelettsmerter artralgi ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue asteni feber	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	infusjonsrelaterte reaksjoner ³		
¹ Observert under overvåking etter markedsføring. ² Se også avsnittet under om infeksjoner. ³ Infusjonsrelaterte reaksjoner fra PV studie 1, inkludert symptomer fanget opp på det neste pasientbesøket etter hver infusjon og bivirkninger som oppstod på infusjonsdagen eller dagen etter infusjonen. De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner i PV studie 1 inkluderte hodepine, frysninger, hypertensjon, kvalme, asteni og smerte. De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner i PV studie 2 var dyspné, erytem, hyperhidrose, rødme/hetetokter, hypotensjon/lavt blodtrykk og utslett/kløende utslett.			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner var vanlige i PV studie 1 (58 %). Nesten alle de infusjonsrelaterte reaksjonene var milde til moderate. Andelen pasienter som opplevde en infusjonsrelatert reaksjon etter den første, andre, tredje og fjerde infusjonen var henholdsvis 29 % (11 pasienter), 40 % (15 pasienter), 13 % (5 pasienter) og 10 % (4 pasienter). Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner. Symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner var av lignende type og alvorlighetsgrad som de som er sett hos RA- og GPA/MPA-pasienter.

I PV studie 2 forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hovedsakelig ved første infusjon. Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner sank ved påfølgende infusjoner: 17,9 %, 4,5 %, 3 % og 3 % av pasientene

opplevde infusjonsrelaterte reaksjoner ved henholdvis første, andre, tredje og fjerde infusjon. Hos 11/15 pasienter som opplevde minst en infusjonsrelatert infusjon var reaksjonene av grad 1 eller 2. Hos 4/15 pasienter ble infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller mer rapportert, og MabThera-behandlingen seponert som følge av dette. 3 av disse 4 pasientene opplevde alvorlige (livstruende) infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner forekom ved første (2 pasienter) eller andre (1 pasient) infusjon. Disse hendelsene gikk over med symptomatisk behandling.

Infeksjoner

I PV studie 1 var det 14 pasienter (37 %) i MabThera-gruppen som opplevde behandlingsrelaterte infeksjoner, sammenlignet med 15 pasienter (42 %) i gruppen med standarddose prednison. De vanligste infeksjonene i MabThera-gruppen var herpes simplex og zoster infeksjoner, bronkitt, urinveisinfeksjon, soppinfeksjon og konjunktivitt. Tre pasienter (8 %) i MabThera-gruppen opplevde totalt 5 alvorlige infeksjoner (*Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, infeksiøs trombose, diskitt (infeksjon i mellomvirvelskive), lungeinfeksjon, sepsis med stafylokokker) og én pasient (3 %) i gruppen med standarddose prednison opplevde en alvorlig infeksjon (*Pneumocystis jirovecii*-pneumoni).

I PV studie 2 opplevde 42 pasienter (62,7 %) i MabThera-armen infeksjoner. De vanligste infeksjonene i MabThera-gruppen var øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, oral candidainfeksjon og urinveisinfeksjon. 6 pasienter (9 %) i MabThera-armen opplevde alvorlige infeksjoner.

Ved bruk etter markedsføring, har det blitt rapportert om alvorlige virusinfeksjoner hos PV-pasienter som behandles med rituksimab.

Unormale laboratoriefunn

I MabThera-armen i PV studie 2 var det svært vanlig å observere forbigående reduksjoner av lymfocytall på grunn av reduksjoner av perifere T-cellepopulasjoner etter infusjon. Det var også svært vanlig å observere forbigående reduksjon av fosfornivå etter infusjon. Disse ble betraktet som induert av premedisinering med i.v. metylprednisolon infusjon.

Lave IgG-nivåer var vanlig observert i PV studie 2. Lave IgM-nivåer var svært vanlig observert. Det var imidlertid ingen evidens for en økt risiko for alvorlige infeksjoner etter at lave IgG- eller IgM-nivåer utviklet seg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med høyere doser enn den godkjente dosen for MabThera intravenøs formulering i kliniske studier hos mennesker. Den høyeste intravenøse dose av MabThera som er testet på mennesker hittil er 5000 mg (2250 mg/m²), testet i en doseeskaleringsstudie hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi. Ingen ytterligere sikkerhetssignaler ble identifisert.

Hvis pasienten får en overdose bør infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten bør overvåkes nøye.

Etter markedsføring er det rapportert om fem tilfeller av overdosering med MabThera. Tre tilfeller hadde ingen rapporterte alvorlige hendelser. To alvorlige hendelser som ble rapportert, var influensalignende symptomer med en dose på 1,8 g rituksimab og dødelig respirasjonssvikt med en dose på 2 g med rituksimab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistofflegemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FA01

Virkningsmekanisme

Rituksimab bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein som er lokalisert på pre-B og modne B-lymfocytter. Antigenet uttrykkes på > 95 % av alle B-celle non-Hodgkins lymfomer.

CD20 finnes på både normale og maligne B-celler, men ikke på hematopoetiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Dette antigen internaliseres ikke etter antistoffbinding og avgis ikke fra celleoverflaten. CD20 sirkulerer ikke i plasma som et fritt antigen og konkurrerer således ikke om antistoffbindingen.

Rituksimabs Fab-domene bindes til CD20-antigenet på B-lymfocytter og Fc-domenet kan rekruttere immune effektorfunksjoner til å mediere B-celle lysing. Mulige mekanismer for effektor-mediert celle lysing inkluderer komplementavhengig cellulær cytotoxicitet (CDC) som et resultat av C1q binding, og antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) mediert ved en eller flere Fc-reseptorer på overflaten av granulocytter, makrofager og NK-celler. Det er også vist at rituksimab bundet til CD20-antigenet på B-lymfocytter kan indusere celledød via apoptose.

Farmakodynamiske effekter

Antall perifere B-celler falt under normalverdi etter den første dosen med MabThera. Hos pasienter behandlet for hematologiske maligniteter begynte normaliseringen av antall B-celler innen 6 måneders behandling. B-cellenivåene var generelt normalisert innen 12 måneder etter avsluttet behandling, selv om det for noen pasienter kunne ta lengre tid (opp til en median normaliseringstid på 23 måneder etter induksjonsbehandling). Hos pasienter med revmatoid artritt ble det observert umiddelbar uttømming av B-celler i perifert blod etter to infusjoner med 1000 mg MabThera, gitt med 14 dagers mellomrom. Antall perifere B-celler i blodet begynte å øke fra uke 24, og tegn på gjenoppretting av normalpopulasjonen sett hos de fleste pasientene ved uke 40, enten MabThera ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat. En liten andel av pasientene hadde forlenget redusert perifert B-cellenivå som varte i 2 år eller mer etter siste dose med MabThera. Hos pasienter med GPA eller MPA ble antallet perifere B-celler i blodet redusert til < 10 celler/mikroliter etter to ukentlige infusjoner med 375 mg/m² rituksimab, og forble ved dette nivået i 6 måneder hos de fleste pasientene. De fleste pasientene (81 %) viste tegn til normalisering av B-celle nivået med > 10 celler/mikroliter ved 12 måneder, økende til 87 % av pasientene ved 18 måneder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet ved non-Hodgkins lymfom og ved kronisk lymfatisk leukemi

Follikulært lymfom

Monoterapi

Startbehandling, 4 ukentlige doser

I den pivotale studien fikk 166 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL MabThera 375 mg/m² som en intravenøs infusjon én gang i uken i fire uker. Total responsrate var 48 % (KI 95 % 41 % - 56 %) i "intent-to-treat" (ITT) populasjonen, hvorav 6 % var komplett respons (CR) og 42 % partiell responsrate (PR). Median tid til progresjon hos responderende pasienter var 13,0 måneder. I en subgruppeanalyse var total responsrate høyere hos pasienter med IWF B, C, og D histologiske subtyper sammenlignet med IWF A subtype (58 % vs. 12 %), høyere hos pasienter hvis

største lesjon var < 5 cm vs. > 7 cm i største diameter (53 % vs. 38 %), og høyere hos pasienter med kjemosensitiv residiv sammenlignet med kjemoresistent (definert som varighet av respons < 3 måneder) residiv (50 % vs. 22 %). Total responsrate hos pasienter tidligere behandlet med autolog benmargstransplantasjon (ABMT) var 78 % versus 43 % hos pasienter uten ABMT. Hverken alder, kjønn, lymfomgrad, initial diagnose, tilstedeværelse eller fravær av "bulky" sykdom, normal eller høy LDH eller ekstranodulær sykdom hadde statistisk signifikant effekt (Fisher's test) på MabTheras respons. En statistisk signifikant korrelasjon mellom responsrate og affektert beinmarg ble oppdaget. 40 % av pasientene med affektert beinmarg responderte sammenlignet med 59 % av pasientene uten affektert beinmarg ($p=0,0186$). Dette funnet ble ikke understøttet av en trinnvis regresjonsanalyse hvor følgende faktorer var identifisert som prognostiske faktorer: histologisk typing, bcl-2 positiv i utgangspunktet, resistens overfor siste kjemoterapi og "bulky" sykdom.

Startbehandling, 8 ukentlige doser

I en multisenter, enarmet studie fikk 37 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL, MabThera 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 8 uker. Total responsrate var 57 % (95 % konfidensintervall (KI): 41 % - 73 %; CR 14 %, PR 43 %) med en median tid til progresjon hos responderende pasienter på 19,4 måneder (variasjon 5,3 til 38,9 måneder).

Startbehandling, "bulky" sykdom, 4 ukentlige doser

I sammenslåtte data fra tilsammen tre studier, fikk 39 pasienter med residiv eller refraktær, "bulky" sykdom (enkeltlesjoner ≥ 10 cm diameter), lav-gradig eller follikulær B-celle NHL MabThera 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 4 uker. Total responsrate var 36 % (KI 95 % 21 % - 51 %; CR 3 %, PR 33 %) med en median tid til progresjon hos responderende pasienter på 9,6 måneder (variasjon 4,5 til 26,8 måneder).

Gjentatt behandling, 4 ukentlige doser

I en multisenter, enarmet studie ble 58 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL, og som hadde oppnådd en objektiv klinisk respons etter en tidligere MabThera kur, behandlet på ny med MabThera 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 4 uker. Tre av pasientene hadde tidligere fått to MabThera kurer før inklusjon, og ble således behandlet for tredje gang i studien. For to pasienter ble behandlingen gjentatt to ganger i studien. For de 60 gjentatte behandlingene i studien var total responsrate 38 % (KI₉₅ % 26 % - 51 %; 10 % CR, 28 % PR) med en median tid til progresjon hos responderende pasienter på 17,8 måneder (variasjon 5,4 – 26,6 måneder). Dette kan med fordel sammenlignes med median tid til progresjon som oppnås etter første MabThera kur (12,4 måneder).

Startbehandling, i kombinasjon med kjemoterapi

I en åpen, randomisert klinisk studie, ble 322 tidligere ubehandlede pasienter med follikulært lymfom randomisert til behandling med enten CVP kjemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opptil 2 mg på dag 1, og prednisolon 40 mg/m²/dag på dag 1-5) hver 3. uke i 8 sykluser, eller MabThera 375 mg/m² i kombinasjon med CVP (R-CVP). MabThera ble administrert på første dag i hver behandlingssyklus. Til sammen 321 pasienter (162 R-CVP, 159 CVP) fikk behandling og inngikk i analysen for effekt. Median tid for oppfølging av pasientene var 53 måneder. R-CVP ga et signifikant bedre resultat enn CVP for det primære endepunkt, som var tid til behandlingssvikt (27 måneder vs. 6,6 måneder, $p < 0,0001$, log-rank test). Andelen pasienter med tumor-respons (CR, CRu, PR) var signifikant høyere ($p < 0,0001$ chi-kvadrat-test) i R-CVP gruppen (80,9 %) enn i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP forlenget signifikant tid til sykdomsprogresjon eller død sammenlignet med CVP, respektive 33,6 måneder og 14,7 måneder ($p < 0,0001$, log-rank test). Median responsvarighet var 37,7 måneder i R-CVP gruppen mens den var 13,5 måneder i CVP-gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test).

Differansen mellom behandlingsgruppene med hensyn på total overlevelse viste en signifikant klinisk differanse ($p=0,029$, log-rank test stratifisert etter senter): overlevelse ved 53 måneder var 80,9 % for pasienter i R-CVP gruppen sammenlignet med 71,1 % for pasienter i CVP gruppen.

Resultater fra tre andre randomiserte studier med MabThera i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer enn CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har også vist signifikant forbedring i responsrate, tidsavhengige parametre og for total overlevelse. Nøkkelforbedringer fra alle fire studiene er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8 Oppsummering av nøkkelforbedringer fra fire randomiserte fase III studier som evaluerer nytteverdien av Mabthera i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved follikulært lymfom

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

EFS – hendelsesfri overlevelse

TTP – tid til progresjon eller død

PFS – progresjonsfri overlevelse

TTF – tid til behandlingssvikt

OS-rater – overlevelsesser ved analysetidspunktet

Vedlikeholdsbehandling

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

I en prospektiv, åpen, internasjonal, multisenter fase III studie, mottok 1193 pasienter med tidligere ubehandlet, utbredt follikulært lymfom induksjonsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44), iht. studielegens valg. Totalt 1078 pasienter responderte på induksjonsbehandlingen, hvorav 1018 ble randomisert til MabThera vedlikeholdsbehandling (n=505) eller observasjon (n=513). De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til sykdomsstatus og andre karakteristika ved studiestart. MabThera vedlikeholdsbehandling besto av én MabThera-infusjon på 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt én gang hver 2. måned inntil sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år.

Den forhåndsspesifiserte primære analysen ble utført ved en median observasjonstid på 25 måneder fra randomisering. Sammenlignet med observasjon alene ga vedlikeholdsbehandling med MabThera en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av det primære endepunktet, utprøvert progresjonsfri overlevelse (PFS), hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom (tabell 9).

Også for de sekundære endepunktene i den primære analysen, "event-free survival" (EFS), tid til neste anti-lymfombehandling ("time to next anti-lymphoma treatment –TNLT"), tid til neste kjemoterapi (TNCT) og total responsrate (ORR) ble det funnet signifikant nytte av vedlikeholdsbehandling med MabThera (tabell 9).

Data fra utvidet oppfølging av pasienter i studien (median oppfølging 9 år) bekreftet langtidsnyttene med MabThera vedlikeholdsbehandling når det gjelder PFS, EFS, TNLT og TNCT (tabell 9).

Tabell 9 Oversikt over effektresultater for vedlikeholdsbehandling med MabThera vs. observasjon ved den protokoll-definerte primære analysen og etter 9 års median oppfølging (endelig analyse)

	Primær analyse (median FU: 25 måneder)		Endelig analyse (median FU: 9,0 år)	
	Observasjon N=513	MabThera N=505	Observasjon N=513	MabThera N=505
Primær effekt				
Progresjonsfri overlevelse (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
risikoreduksjon	50 %		39 %	
Sekundær effekt				
Total overlevelse (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-verdi	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95 % KI)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risikoreduksjon	11 %		-6 %	
Hendelsesfri overlevelse (median)	38 måneder	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
risikoreduksjon	46 %		36 %	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 years	NR
log-rank p-verdi	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
risikoreduksjon	39 %		34 %	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-verdi	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95 % KI)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
risikoreduksjon	40 %		39 %	
Total responsrate*	55 %	74 %	61 %	79 %
chi-kvadrat-test p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
odds ratio (95 % KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Fullstendig respons (CR/CRu)-rate*	48 %	67 %	53 %	72 %
chi-kvadrat-test p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
odds ratio (95 % KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* ved slutten av vedlikehold/observasjon; endelige analyseresultater basert på median oppfølging på 73 måneder.

FU: oppfølging (follow-up), NR: ikke nådd ved tidspunkt for klinisk cut-off (not reached), TNCT: tid til neste kjemoterapibehandling (time to next chemotherapy treatment), TNLT: tid til neste anti-lymfombehandling (time to next anti lymphoma treatment).

MabThera vedlikeholdsbehandling ga konsistent nytte i alle de forhåndsdefinerte testede undergruppene: kjønn (mann, kvinne), alder (< 60 år, ≥ 60 år), FLIPI score (<=1, 2 eller ≥3), induksjonsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) og uavhengig av grad av respons ved induksjonsbehandlingen (CR, CRu eller PR). Undersøkende analyser av nytten av vedlikeholdsbehandling viste en mindre uttalt effekt hos eldre pasienter (> 70 år), imidlertid var antall deltagende i denne studien få.

Residivert/refraktært follikulært lymfom

I en prospektiv, åpen, internasjonal multisenter fase III studie ble 465 pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom i første omgang randomisert til induksjonsterapi med enten CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera pluss CHOP (R-CHOP; n=234). De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på karakteristikk og sykdomsstatus ved baseline. Totalt 334 pasienter som oppnådde komplett eller partiell remisjon etter induksjonsterapi ble i neste omgang randomisert til MabThera vedlikeholdsbehandling (n=167) eller observasjon (n=167). Vedlikeholdsbehandling med MabThera besto av en enkelt infusjon MabThera 375 mg/m² kroppsoverflateareal hver 3. måned til sykdomsprogresjon, eller i en maksimumperiode på 2 år.

Den endelige effektanalysen inkluderer alle pasienter randomisert i begge faser av studien. Etter en median observasjonsperiode på 31 måneder for pasienter randomisert i induksjonsfasen, forbedret R-CHOP signifikant utfallet hos pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom sammenlignet med CHOP (se tabell 10).

Tabell 10 Induksjonsfase: Oversikt over effektresultater for CHOP versus R-CHOP (median observasjonsperiode 31 måneder)

	CHOP	R-CHOP	p-verdi	Risikoreduksjon ¹⁾
Primære endepunkt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	na
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	na

¹⁾ Estimaten ble kalkulert med hazard ratio

²⁾ Siste tumorrespons vurdert av utprøver. Den "primære" statistiske testen for "respons" var trendtest av CR versus PR versus ikke-respons (p < 0,0001).

Forkortelser: na: not available/ikke tilgjengelig; ORR: overall response rate/total responsrate; CR, complete response/komplett respons; PR, partial response/partiell respons.

For pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsfasen i studien, var median observasjonstid 28 måneder fra randomisering. Vedlikeholdsbehandling med MabThera ga en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i parameter for primært endepunkt, PFS (tid fra vedlikeholdsbehandling til residiv, sykdomsprogresjon eller død) sammenlignet med observasjon alene (p < 0,0001 log-rank test). Median PFS var 42,2 måneder i MabThera-gruppen sammenlignet med 14,3 måneder i observasjonsgruppen. Ved bruk av cox regresjonsanalyse, ble risiko for opplevd progressiv sykdom eller død redusert med 61 % med MabThera vedlikeholdsbehandling sammenlignet med observasjon (95 % KI; 45 % - 72 %). Kaplan-Meier estimert progresjonsfrie rater ved 12 måneder var 78 % i MabThera vedlikeholdsgruppen versus 57 % i observasjonsgruppen. En analyse av total overlevelse bekreftet den signifikante nytteverdien av MabThera vedlikehold framfor observasjon (p=0,0039 log-rank test). MabThera vedlikeholdsbehandling reduserte risiko for død med 56 % (95 % KI; 22 % - 75 %).

Tabell 11 Vedlikeholdsfase: Oversikt over effektresultater for MabThera versus observasjon (median observasjonstid 28 måneder)

Effektparametre	Kaplan-Meier-estimat av median tid til hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	Observasjon (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Total overlevelse (OS)	NR	NR	0,0039	56 %
Tid til ny lymfombehandling	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Sykdomsfri overlevelse ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Subgruppeanalyser				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: not reached/ikke nådd; ^a: kun relevant for pasienter med komplett remisjon

Nytteverdien av MabThera vedlikeholdsbehandling ble bekreftet i alle subgruppeanalysene, uavhengig av induksjonsregime (CHOP eller R-CHOP) eller kvalitet på respons ved induksjonsterapi (komplett eller partiell remisjon) (tabell 11). MabThera vedlikeholdsbehandling ga en signifikant forlengelse av median PFS både hos pasienter som responderte på induksjonsbehandling med CHOP (median PFS 37,5 måneder versus 11,6 måneder, $p < 0,0001$) og de som responderte på R-CHOP induksjon (median PFS 51,9 måneder versus 22,1 måneder, $p = 0,0071$). Selv om subgruppene var små, ga MabThera vedlikeholdsbehandling en signifikant nytte i form av total overlevelse hos pasienter som responderte på CHOP og hos pasienter som responderte på R-CHOP, men en lengre oppfølgingsperiode er nødvendig for å bekrefte denne observasjonen.

Diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom hos voksne

I en randomisert, åpen studie fikk totalt 399 tidligere ubehandlede eldre pasienter (alder 60 til 80 år) med diffust storcellet B-celle lymfom standard CHOP kjemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opp til maksimum 2 mg på dag 1, og prednisone 40 mg/m²/dag på dagene 1-5) hver 3. uke i åtte sykluser, eller MabThera 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). MabThera ble administrert på første dag av behandlingssyklus.

Effektanalysen ved studieslutt inkluderte alle randomiserte pasienter (197 CHOP, 202 R-CHOP), og hadde en median oppfølgningstid på ca. 31 måneder. De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på sykdomskaraktistikker og sykdomsstatus ved studiestart. Sluttanalysen bekreftet at R-CHOP behandling var forbundet med en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av hendelses-fri overlevelse (det primære effektparameter, hvor hendelser var dødsfall, residiv eller progresjon av lymfomer, eller iverksettelse av ny anti-lymfom behandling) ($p = 0,0001$) Kaplan Meier estimater for gjennomsnittlig varighet av hendelsesfri overlevelse var 35 måneder i R-CHOP armen sammenlignet med 13 måneder i CHOP-armen, hvilket representerer en risikoreduksjon på 41 %. Ved 24 måneder var estimatene for total overlevelse 68,2 % i R-CHOP armen sammenlignet med 57,4 % i CHOP-armen. En påfølgende analyse av varighet for total overlevelse, utført etter en gjennomsnittlig

oppfølgingstid på 60 måneder, bekreftet at behandling med R-CHOP var bedre enn behandling med CHOP ($p=0,0071$), med en risikoreduksjon på 32 %.

Analyse av alle sekundære parametre (responsrater, progresjonsfri overlevelse, sykdomsfri overlevelse, responsvarighet) verifiserte behandlingseffekten av R-CHOP sammenlignet med CHOP. Fullstendig responsrate etter 8 sykluser var 76,2 % i R-CHOP gruppen og 62,4 % i CHOP gruppen ($p=0,0028$).

Risiko for sykdomsprogresjon ble redusert med 46 % og risiko for residiv med 51 %.

I alle pasientundergrupper (kjønn, alder, aldersjustert IPI, Ann Arbor-stadium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomer, "bulky" sykdom, ekstranodale knuter, benmargsinvolvering) var risiko rater for hendelsesfri overlevelse og total overlevelse (R-CHOP sammenlignet med CHOP) mindre enn henholdsvis 0,83 og 0,95. R-CHOP ble forbundet med bedre resultat både for høyrisiko og lavrisiko pasienter i henhold til aldersjustert IPI.

Kliniske laboratoriefunn

Det ble ikke observert humant anti-mus antistoff (HAMA) hos noen av de 67 pasientene som ble undersøkt for dette. Av 356 pasienter som ble undersøkt for antistoff mot legemiddel (ADA), var 1,1 % (4 pasienter) positive.

Kronisk lymfatisk leukemi

I to åpne randomiserte studier ble totalt 817 tidligere ubehandlede pasienter og 552 pasienter med residiverende/refraktær KLL randomisert til å motta enten FC-kjemoterapi (fludarabin 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m², dag 1-3) hver 4. uke i 6 sykluser eller MabThera i kombinasjon med FC (R-FC). MabThera ble i første syklus administrert i en dose på 375 mg/m² en dag før kjemoterapi og i en dose på 500 mg/m² på dag 1 av hver i de påfølgende behandlingssyklusene. Pasientene ble ekskludert fra studien ved residiverende/refraktær KLL hvis de tidligere var behandlet med monoklonale antistoffer eller hvis de var refraktære (definert som ikke oppnådd partial remisjon etter minst 6 måneder) overfor fludarabin eller en nuklosid-analog. Totalt 810 pasienter (403 R-FC, 407 FC) i førstelinje-studien (tabell 12a og tabell 12b) og 552 pasienter (276 R-FC, 276 FC) for residiverende/refraktær-studien (tabell 13) ble analysert for effekt.

I førstelinje-studien, etter en median observasjonstid på 48,1 måned, var median PFS 55 måneder i R-FC-gruppen og 33 måneder i FC-gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test). Analyser for total overlevelse fortsatte å vise en signifikant nytte av R-FC-behandling framfor FC kjemoterapi alene ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabell 12a). Økt progresjonsfri overlevelse ble konsekvent observert i de fleste subgruppene av pasienter som ble analysert i henhold til risiko for sykdom ved utgangspunktet (f.eks. Binet stadium A-C) (tabell 12b).

Tabell 12a Førstelinjebehandling ved kronisk lymfatisk leukemi
Oversikt over effektresultater for MabThera pluss FC vs. FC alene - 48,1 måneder
median observasjonstid

Effektparameter	Kaplan-Meier-estimat av median tid til hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Total overlevelse	NR	NR	0,0319	27 %
Hendelsesfri overlevelse	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Responstrate (CR, nPR, eller PR)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n.a.
CR rater	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Responssvarighet*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Sykdomsfri overlevelse (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid til ny behandling	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Responstrate og CR rater ble analysert ved hjelp av chi-kvadrat-test. NR: ikke nådd (not reached); n.a.: ikke aktuelt (not applicable)

NR: not reached/ikke nådd n.a.: ikke relevant

*: gjelder bare pasienter som oppnådde CR, nPR, PR;

***: gjelder bare pasienter som oppnådde CR

Tabell 12b Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio av progresjonsfri overlevelse i henhold til Binet stadium (ITT) –
median observasjonstid på 48,1 måneder

Progresjonsfri overlevelse	Antall pasienter		Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi (Wald test, ikke justert)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

KI: konfidensintervall

I residiverende/refraktær-studien var medianen for progresjonsfri overlevelse (primært endepunkt) 30,6 måneder i R-CF-gruppen og 20,6 måneder i FC-gruppen (p=0,0002, log-rank test). Nyten med tanke på PFS var observert i nesten alle pasient-undergrupper analysert etter sykdomsrisiko ved utgangsnivå. En liten, men ikke signifikant forbedring i total overlevelse ble rapportert i R-FC-subgruppen sammenlignet med FC-subgruppen.

Tabell 13 Behandling av residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi – oversikt over effekt av MabThera pluss FC vs. FC alene (25,3 måneders median observasjonstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier-estimat av median-tid for hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Total overlevelse	51,9	NR	0,2874	17 %
Hendelsesfri overlevelse	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responstrate (CR, nPR, eller PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR rate	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Varighet av respons *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sykdomsfri overlevelse (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid til ny KLL behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Responstrate og CR rate analysert ved bruk av chi-kvadrat-test.

*: egner seg kun til pasienter som oppnådde en CR, nPR, PR; NR: ikke oppnådd (not reached); n.a.: uegnet (not applicable)

**: Kun egnet for pasienter som oppnådde en CR

Resultater fra andre støttende studier som bruker MabThera i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer (inkludert CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin og cladribin) ved behandling av tidligere ubehandlet og/eller residiverende/refraktære KLL-pasienter har også vist høy total responstrate med nytteverdi for progresjonsfri overlevelsesrater, men med en noe høyere toksisitet (spesielt myelotoksitet). Disse studiene støtter bruken av MabThera sammen med enhver kjemoterapi.

Data fra ca. 180 pasienter tidligere behandlet med MabThera har vist klinisk nytteverdi (inkludert CR); dette understøtter re-behandling med MabThera.

Pediatrik populasjon

En multisenter, ublindert, randomisert studie av Lymfom Malin type B (LMB) kjemoterapi (kortikosteroider, vinkristin, cyklofosamid, høydose metotreksat, cytarabin, doksorubicin, etoposid og trippel legemiddel [metotreksat/cytarabin/kortikosteroid] intratekal terapi) alene eller i kombinasjon med MabThera ble utført med pediatriske pasienter med tidligere ubehandlet, fremskreden CD20-positiv DLBCL/BL/BAL/BLL. Fremskreden ble definert som stadium III med forhøyet LDH-verdi («B-high») [LDH > to ganger den institusjonelle øvre referanseverdien for voksne (> Nx2)] samt alle i stadium IV eller med BAL. Pasientene ble randomisert til å få enten LMB kjemoterapi eller seks i.v. infusjoner med 375 mg/m² kroppsoverflate MabThera i kombinasjon med LMB kjemoterapi (to under hver av de to induksjonskurene og en under hver av de to konsolideringskurene) etter LMB-regimet. Totalt 328 av de randomiserte pasientene ble inkludert i effektanalysene. Av disse var det en pasient under 3 år som fikk MabThera i kombinasjon med LMB kjemoterapi.

De to behandlingsarmene, LMB (LMB kjemoterapi) og R-LMB (LMB kjemoterapi med MabThera), var godt balansert med hensyn til baseline karakteristika. Pasientene i LMB- og R-LMB-armen hadde en median alder på henholdsvis 7 og 8 år. Omtrent halvparten av pasientene var i gruppe B (50,6 % i LMB-armen og 49,4 % i R-LMB-armen). I begge armene var 39,6 % i gruppe C1. Henholdsvis 9,8 % og 11,0 % av pasientene i LMB-armen og R-LMB-armen var i gruppe C3. Basert på Murphy staging hadde de fleste pasientene enten BL stadium III (45,7 % i LMB-armen og 43,3 % i R-LMB-armen) eller CNS-negativ BAL (21,3 % i LMB-armen og 24,4 % i R-LMB-armen). Hos under halvparten av pasientene (45,1 % i begge armene) var beinmargen affisert. De fleste pasientene (72,6 % i LMB-

armen og 73,2 % i R-LMB-armen) hadde ingen affisering av CNS. Det primære effektendepunktet var EFS (hendelsesfri overlevelse). En hendelse var definert som det først oppståtte av progressiv sykdom, tilbakefall, malignitet nummer to, død uavhengig av årsak eller ingen respons på grunnlag av påvisning av levende celler i residuet etter den andre CYVE-kuren. De sekundære effektendepunktene var OS og CR (fullstendig remisjon).

Ved den prespesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på omtrent ett år, ble det observert klinisk relevant forbedring av det primære effektendepunktet EFS. 1-års rateestimer var 94,2 % (95 % KI: 88,5 % - 97,2 %) i R-LMB-armen og 81,5 % (95 % KI: 73,0 % - 87,8 %) i LMB-armen. Justert Cox HR var 0,33 (95 % KI: 0,14-0,79). På bakgrunn av anbefaling fra IDMC (independent data monitoring committee) basert på dette resultatet ble randomiseringen stoppet. Pasientene i LMB-armen kunne bytte over og få MabThera.

Primær effektanalyse ble utført med 328 randomiserte pasienter med en median oppfølgingstid på 3,1 år. Resultatene er beskrevet i tabell 14.

Tabell 14 Oversikt over primære effektresultater (ITT populasjon)

Analyse	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 hendelser	10 hendelser
	Ensidig log-rank test p-verdi 0,0006	
	Justert Cox HR 0,32 (90 % KI: 0,17, 0,58)	
3-års EFS rater	82,3 % (95 % KI: 75,7 %, 87,5 %)	93,9 % (95 % KI: 89,1 %, 96,7 %)
OS	20 dødsfall	8 dødsfall
	Ensidig log-rank test p-verdi 0,0061	
	Justert Cox modell HR 0,36 (95 % KI: 0,16; 0,81)	
3-års OS rater	87,3 % (95 % KI: 81,2 %, 91,6 %)	95,1 % (95 % KI: 90,5 %, 97,5 %)
CR rate	93,6 % (95 % KI: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 % KI: 88,8 %, 97,2 %)

Den primære effektanalysen viste en EFS-nytte ved tillegg av MabThera til LMB kjemoterapi i forhold til LMB kjemoterapi alene. EFS HR var 0,32 (90 % KI: 0,17–0,58) i en Cox regresjonsanalyse justert for nasjonal gruppe, histologi og terapeutisk gruppe. Nyten ved tillegg av MabThera til LMB kjemoterapi ble også vist for det sekundære endepunktet OS med en OS HR på 0,36 (95 % KI: 0,16–0,81). Det ble imidlertid ikke observert noen store forskjeller i antall pasienter som oppnådde CR mellom de to behandlingsarmene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MabThera i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved follikulært lymfom og KLL, og i den pediatrike populasjonen i alderen fra nyfødt til < 6 måneder ved CD20-positivt diffust storcellet B-celle lymfom. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Klinisk effekt og sikkerhet ved revmatoid artritt

Effekt og sikkerhet av MabThera mht. lindring av symptomer og funn ved revmatoid artritt hos pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-inhibitorer ble vist i en pivotal randomisert, kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie (studie 1).

Studie 1 inkluderte 517 pasienter som ikke hadde respondert tilfredsstillende, eller som hadde vist intoleranse overfor ett eller flere legemidler som hemmer TNF. Inkluderbare pasienter hadde hatt aktiv revmatoid artritt, diagnostisert iht. kriterier fra „American College of Rheumatology“ (ACR). MabThera ble administrert som to i.v. infusjoner separert av et intervall på 15 dager. Pasientene mottok 2 x 1000 mg intravenøse infusjoner med MabThera eller placebo i kombinasjon med metotreksat. Alle pasientene fikk samtidig 60 mg oral prednison på dag 2-7 og 30 mg på dag 8-14 etter den første infusjonen. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en ACR20 respons ved uke 24. Pasientene ble fulgt videre etter uke 24 for langsiktige endepunkt, inkludert radiografisk undersøkelse ved uke 56 og ved uke 104. I løpet av denne perioden, under en åpen oppfølgings-studieprotokoll, fikk 81 % av pasientene som opprinnelig var fra placebogruppen MabThera mellom uke 24 og 56.

Studier med MabThera hos pasienter med tidlig artritt (pasienter som ikke tidligere hadde fått behandling med metotreksat og pasienter med en utilstrekkelig respons på metotreksat, men som enda ikke hadde blitt behandlet med TNF-alfa hemmere) har møtt deres primære endepunkt. MabThera er ikke indisert for disse pasientene, siden sikkerhetsdata angående langtidsbruk av MabThera er utilstrekkelig, spesielt angående risiko for å utvikle maligniteter og PML.

Resultater mht. sykdomsaktivitet

MabThera i kombinasjon med metotreksat øker signifikant andelen pasienter som oppnådde minst en 20 % forbedring i ACR-skår sammenlignet med pasienter behandlet med metotreksat alene (tabell 15). I alle de gjennomførte studiene var behandlingsnyttens uavhengig av pasientens alder, kjønn, kroppsoverflateareal, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus.

Klinisk og statistisk signifikant forbedring ble også sett i alle de individuelle komponentene av ACR-responsen (antall ømme og hovne ledd, pasient og leges totale vurdering, indeksskår for funksjonsnedsettelse (HAQ), smertevurdering og C-reaktivt protein (mg/dl)).

Tabell 15 Klinisk responsutfall ved primære endepunkt i studie 1 (ITT populasjon)

	Utfall†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Studie 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***1
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***1
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***1
	EULAR Respons (God/Moderat)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Gjennomsnittlig endring i DAS	-0,34	-1,83***

† Resultat ved 24 uker

Signifikant forskjell fra placebo + MTX ved primært tidspunkt: ***p ≤ 0,0001

I alle studiene hadde pasienter behandlet med MabThera i kombinasjon med metotreksat en signifikant større reduksjon i sykdomsaktivitetsskår (DAS28) enn pasienter behandlet med metotreksat alene (tabell 15). Tilsvarende ble en god til moderat European League Against Rheumatism (EULAR)-respons i begge studier oppnådd av signifikant flere pasienter som ble behandlet med MabThera og metotreksat sammenlignet med pasienter som ble behandlet med metotreksat alene (tabell 15).

Radiografisk respons

Strukturell leddskade ble målt radiografisk i to studier, og uttrykt som endring i modifisert Total Sharp Score (mTSS) og dens komponenter, erosjonsskår og leddavsmalningsskår.

I studie 1, utført på pasienter med utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor én eller flere behandlinger med TNF-hemmere, ga MabThera i kombinasjon med metotreksat signifikant mindre radiografisk progresjon ved 56 uker enn pasienter som opprinnelig fikk metotreksat alene. Av de pasientene som opprinnelig fikk metotreksat alene, fikk 81 % MabThera enten mellom uke 16-24 eller i oppfølgingsstudien før uke 56. En større andel av pasientene som ble randomisert til MabThera/metotreksat-behandlingen hadde heller ingen erosiv progresjon i løpet av 56 uker (tabell 16).

Tabell 16 Radiografiske utfallsmål etter 1 år (mITT populasjon)

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet:		
Modifisert Total Sharp skår	2,30	1,01*
Erosjon skår	1,32	0,60*
Leddavsmalning skår	0,98	0,41**
Andel pasienter uten radiografiske endringer	46 %	53 %, NS
Andel pasienter uten erosjonsforandringer	52 %	60 %, NS

150 pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo + MTX i studie 1 mottok minst én syklus med RTX + MTX i løpet av ett år

* p < 0,05, ** p < 0,001. Forkortelse: NS: non significant (ikke signifikant)

Redusert progresjon av leddskade ble også observert over tid. Radiografiske analyser etter to år i studie 1 demonstrerte signifikant redusert progresjon av strukturell leddskade hos pasienter som mottok MabThera i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med metotreksat alene og også signifikant høyere andel av pasienter uten progresjon av leddskade over en toårs periode.

Resultater mht fysisk funksjon og livskvalitet

Signifikant reduksjon i indekser for funksjonsnedsettelse (HAQ-DI) og tretthet (fatigue) (FACIT-Fatigue) –skår ble observert hos pasienter som ble behandlet med MabThera sammenlignet med pasienter som ble behandlet med metotreksat alene. Andel av MabThera-behandlede pasienter som viste en minimal klinisk viktig bedring (MCID) i HAQ-DI skår (definert som en individuell totalskår reduksjon på > 0,22) var også høyere enn blant pasientene som mottok metotreksat alene (tabell 17).

En signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet ble også vist med bedring både i fysisk helseskår (PHS) og i mental helseskår (MHS) målt med spørreskjemaet SF-36. I samsvar med dette oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene MCID (tabell 17).

Tabell 17 Resultat i forhold til fysisk funksjon og livskvalitet ved uke 24 i studie 1

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

† Utfall ved uke 24

Signifikant forskjell fra placebo ved primært tidspunkt: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$ MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$ **Effekt i antistoff (RF og/eller anti-CCP) seropositive pasienter**

Pasienter som er seropositive for revmatoid faktor (RF) og/eller anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) som ble behandlet med MabThera i kombinasjon med metotreksat viste en forsterket respons sammenlignet med pasienter som var negative for begge.

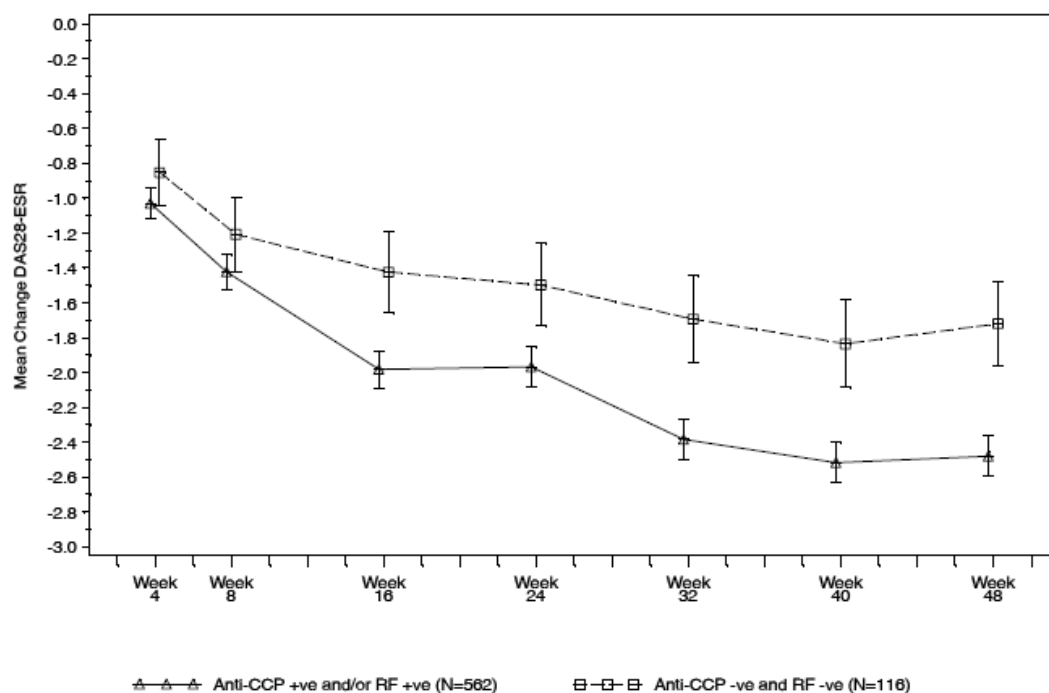
Effektutkomme for MabThera-behandlede pasienter ble analysert i forhold til autoantistoff-status før oppstart av behandling. Ved uke 24 hadde pasienter som i utgangspunktet var seropositive for RF og/eller anti-CCP en signifikant økt mulighet for å oppnå ACR20 og 50 respons sammenlignet med seronegative pasienter ($p=0,0312$ og $p=0,0096$) (tabell 18). Disse funnene ble replikert ved uke 48, hvor autoantistoff seropositivitet også signifikant økte muligheten for å oppnå ACR70. Ved uke 48 ble det 2-3 ganger mer sannsynlig at seropositive pasienter oppnådde ACR respons sammenlignet med seronegative pasienter. Seropositive pasienter hadde også en signifikant større fall i DAS28-ESR sammenlignet med seronegative pasienter (figur 1).

Tabell 18 Oppsummering av effekten i forhold til initiell autoantistoff-status

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

Signifikansnivå var definert som * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

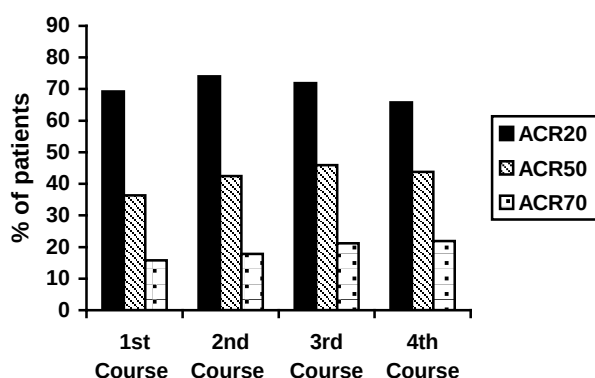
Figur 1: Endring i DAS28-ESR fra utgangspunktet i forhold til initiell autoantistoff-status



Langtidseffekt med flere sykluser

Behandling med MabThera i kombinasjon med metotreksat over flere sykluser resulterte i vedvarende forbedring i kliniske symptomer for RA, som indisert ved ACR, DAS28-ESR og EULAR responser som var åpenbare hos alle pasientpopulasjoner som er studert (figur 2). Vedvarende forbedring i fysisk funksjon som indisert av HAQ-DI score og andelen av pasientene som oppnådde MCID for HAQ-DI ble observert.

Figur 2: ACR-respons for 4 behandlingsregimer (24 uker etter hver syklus (innen hver pasient, innen hvert besøk) for pasienter med en utilstrekkelig respons på TNF-hemmere (n=146)



Kliniske laboratoriefunn

Totalt 392/3095 (12,7 %) pasienter med revmatoid artritt testet positivt på ADA i kliniske studier etter behandling med MabThera. Utvikling av ADA var hos de fleste pasientene ikke forbundet med en klinisk forverring eller med økt risiko for reaksjoner på senere infusjoner. Forekomst av ADA kan være forbundet med forverring av infusjonsreaksjoner eller allergiske reaksjoner etter den andre infusjonen av senere sykluser.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MabThera i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved autoimmun artritt. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Klinisk effekt og sikkerhet hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Induksjon av remisjonsbehandling hos voksne

Totalt 197 pasienter i alderen 15 år eller eldre med alvorlig, aktiv GPA (75 %) og MPA (24 %) deltok i GPA/MPA studie 1, og ble behandlet i en aktiv komparator, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter, non-inferiority studie.

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten oral cyklofosfamid daglig (2 mg/kg/dag) i 3-6 måneder eller MabThera (375 mg/m²) én gang per uke i 4 uker. Alle pasientene i cyklofosfamid-armen fikk azatioprin vedlikeholdsbehandling under oppfølging. Pasienter i begge studie-armene mottok 1000 mg puls intravenøs (i.v.) metylprednisolon (eller et annet glukokortikoid i ekvivalent-dose) per dag i 1 til 3 dager, etterfulgt av oral prednison (1 mg/kg/ dag, men som ikke overstiger 80 mg/dag). Nedtrapping av prednison skulle være ferdig innen 6 måneder etter starten av studiebehandlingen.

Det primære effektmål var oppnåelse av fullstendig remisjon ved 6 måneder definert som en Birmingham Vaskulitt Activity Score for Wegeners granulomatose (BVAS/WG) på 0, og ingen glukokortikoidbehandling. Forskjellen på den forhåndsdefinerte non-inferiority marginen for behandlingsforskjell var 20 %. Studien viste non-inferiority av MabThera i forhold til cyklofosfamid for fullstendig remisjon (CR) ved 6 måneder (tabell 19).

Effekten ble observert både for pasienter med nylig diagnostisert sykdom og for pasienter med tilbakevendende sykdom (tabell 20).

Tabell 19 Prosent av voksne pasienter som oppnådde fullstendig remisjon etter 6 måneder (“intent-to-treat” populasjon*)

	MabThera (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Behandlingsforskjell (MabThera- cyklofosfamid)
Andel	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b KI (-3,2 %, 24,3 %) ^a
– KI = konfidensintervall. – * Verst tenkelige ekstrapolering (worst case imputation) ^a Non-inferiority ble demonstrert siden den nedre grensen (- 3,2 %) var høyere enn den på forhånd fastsatte non-inferiority-marginen (-20 %). ^b 95,1 % konfidensnivå reflekterer et ytterligere 0,001 alfa for å ta høyde for en interim effektanalyse.			

Tabell 20 Fullstendig remisjon etter 6 måneder etter sykdomsstatus

	MabThera	Cyklofosfamid	Annen (KI 95 %)
Alle pasienter	n=99	n=98	
Nylig diagnostisert	n=48	n=48	
Residiv	n=51	n=50	
Fullstendig remisjon			
Alle pasientene	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Nylig diagnostisert	60,4 %	64,6 %	- 4,2 % (- 23,6, 15,3)
Residiv	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

For de pasientene der det mangler data ekstrapoleres det med det verst tenkelige scenario (worst case imputation)

Fullstendig remisjon ved 12 og 18 måneder

I MabThera-gruppen oppnådde 48 % av pasientene CR ved 12 måneder, og 39 % av pasientene oppnådde CR ved 18 måneder. Hos pasienter behandlet med cyklofosfamid (etterfulgt av azatioprin for vedlikehold av komplett remisjon), oppnådde 39 % av pasientene CR ved 12 måneder, og 33 % av pasientene oppnådde CR ved 18 måneder. Fra 12 måneder til 18 måneder, ble 8 tilbakefall observert i MabThera-gruppen sammenlignet med 4 i cyklofosfamid-gruppen.

Laboratorieverdier

I alt 23/99 (23 %) av de MabThera-behandlede pasientene i studien på induksjon av remisjon testet positivt for ADA ved 18 måneder. Ingen av de 99 MabThera-behandlede pasientene var ADA-positive ved screening. Tilstedeværelse av ADA viste ingen trend eller tydelig negativ innvirkning på sikkerhet eller effekt i studien på induksjon av remisjon.

Vedlikehold av remisjonsbehandling hos voksne

Totalt 117 pasienter (88 med GPA, 24 med MPA og 5 med ANCA-assosiert vaskulitt begrenset til nyrene) under sykdomsremisjon ble randomisert til å få azatioprin (59 pasienter) eller MabThera (58 pasienter) i en prospektiv, åpen, kontrollert multisenterstudie. Inkluderte pasienter var i alderen 21 til 75 år og hadde nylig diagnostisert eller residiv sykdom med fullstendig remisjon etter kombinasjonsbehandling med glukokortikoider og pulsbehandling med cyklofosfamid. Majoriteten av pasientene var ANCA-positiv ved tidspunktet for diagnose eller i løpet av sykdomsforløpet, hadde histologisk bekreftet nekrotiserende vaskulitt i små kar med en klinisk fenotype av GPA eller MPA, eller ANCA-assosiert vaskulitt begrenset til nyrene, eller begge deler.

Behandling for induksjon av remisjon omfattet i.v. prednison, administrert i henhold til utprøvers skjønn, enkelte pasienter fikk først pulsbehandling med metylprednisolon og syklofosfamid, inntil remisjon ble oppnådd etter 4 til 6 måneder. Ved dette tidspunktet, og innen maksimalt 1 måned etter den siste pulsen med syklofosfamid, ble pasientene tilfeldig valgt til å få enten MabThera (to 500 mg i.v. infusjoner med to ukers mellomrom (dag 1 og dag 15), etterfulgt av 500 mg i.v. hver 6. måned i 18 måneder eller azatioprin (administrert peroralt med en dose på 2 mg/kg/dag i 12 måneder, deretter 1,5 mg/kg/dag i 6 måneder, og til slutt 1 mg/kg/dag i 4 måneder (seponering av behandlingen etter disse 22 månedene)). Prednisonbehandlingen ble trappet ned og holdt på en lav dose (ca. 5 mg daglig) i minst 18 måneder etter randomisering. Nedtrapping av prednison og avgjørelse om å stanse prednisonbehandling etter måned 18 ble overlatt til utprøvers skjønn.

Alle pasientene ble fulgt inntil måned 28 (henholdsvis 10 eller 6 måneder etter siste infusjon med MabThera eller dose med azatioprin. Det var nødvendig med profylakse mot pneumoni med

Pneumocystis jirovecii hos alle pasienter med CD4+-T-lymfocytall på mindre enn 250 per kubikkmillimeter.

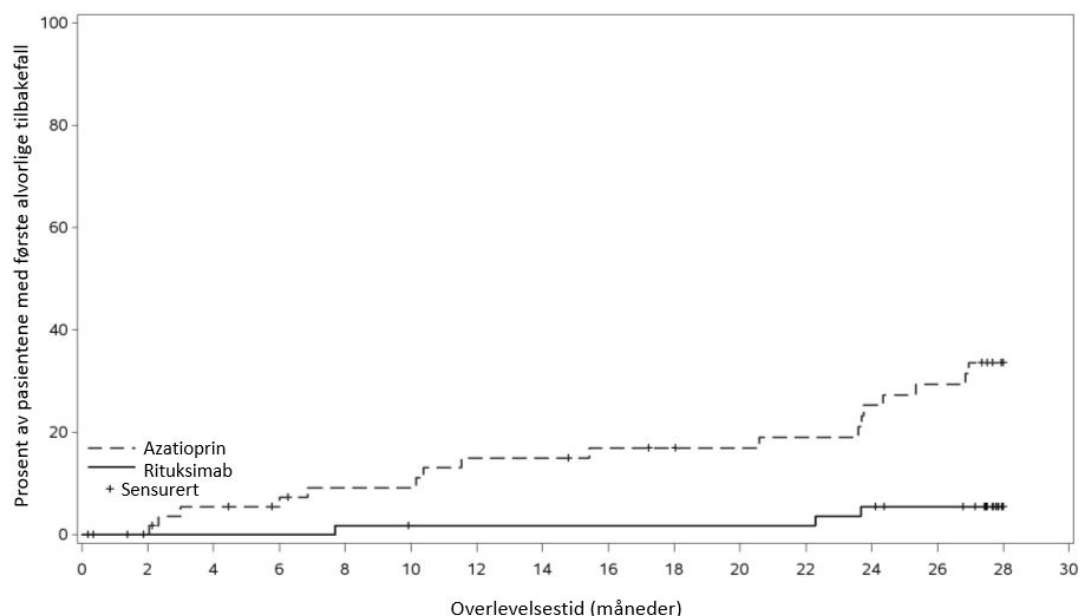
Det primære effektmålet var frekvens av alvorlig tilbakefall ved måned 28.

Resultater

Ved måned 28 forekom alvorlig tilbakefall (definert som tilbakevendte kliniske tegn og/eller laboratoriefunn på vaskulittaktivitet ([BVAS] > 0) som kunne føre til organsvikt eller -skade eller kunne være livstruende) hos 3 pasienter (5 %) i MabThera-gruppen og 17 pasienter (29 %) i azatioprin-gruppen ($p = 0,0007$). Mindre tilbakefall (ikke livstruende og som ikke involverte alvorlig organskade) forekom hos syv pasienter i MabThera-gruppen (12 %) og åtte pasienter i azatioprin-gruppen (14 %).

Frekvenskurvene for kumulativ insidens viste at det tok lengre tid til første alvorlige tilbakefall hos pasienter med MabThera med start fra måned 2 og opprettholdt til måned 28 (figur 3).

Figur 3: Kumulativ insidens over tid for første alvorlige tilbakefall



Antall personer med alvorlig tilbakefall															
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituksimab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Antall pasienter med risiko															
Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Merk: Pasientene ble sensurert ved måned 28 dersom de ikke opplevde hendelser.

Laboratorieverdier

Totalt 6/34 (18 %) av pasientene behandlet med MabThera i den kliniske studien med vedlikeholdsbehandling utviklet ADA. Tilstedeværelse av ADA viste ingen trend eller tydelig negativ innvirkning på sikkerhet eller effekt i den kliniske studien med vedlikeholdsbehandling.

Pediatrik populasjon

Studie WA25615 (PePRS) var en multisenter, ublindert studie med én behandlingsarm, uten kontrollgruppe, med 25 pediatriske pasienter (i alderen ≥ 2 til < 18 år) med alvorlig, aktiv GPA eller MPA. Median alder til pasientene i studien var 14 år (variasjon: 6-17 år), og de fleste pasientene (20/25 [80 %]) var jenter. Totalt 19 pasienter (76 %) hadde GPA og 6 pasienter (24 %) hadde MPA ved oppstart. 18 pasienter (72 %) hadde nylig diagnostisert sykdom ved inklusjon i studien (13

pasienter med GPA og 5 pasienter med MPA). 7 pasienter hadde tilbakevendende sykdom (6 pasienter med GPA og 1 pasient med MPA).

Studieoppsettet bestod av en initiell 6-måneders remisjon-induksjonsfase med en oppfølging på minimum 18 måneder og opptil maksimalt 54 måneder (4,5 år) totalt. Pasientene skulle få minimum 3 doser med i.v. metylprednisolon (30 mg/kg/dag, men ikke over 1 g/dag) før den første i.v. MabThera-infusjonen. Hvis klinisk indisert, kunne ytterligere daglige doser (opptil tre) med i.v. metylprednisolon gis. Doseringsregimet ved remisjon-induksjon bestod av i.v.-infusjoner med MabThera én gang ukentlig i 4 uker med en dosering på 375 mg/m² kroppsoverflate, på studiedag 1, 8, 15 og 22, i kombinasjon med oral prednisolon eller prednison med en dosering på 1 mg/kg/dag (maks. 60 mg/dag), trappet ned til minimum 0,2 mg/kg/dag (men maksimalt 10 mg/dag) ved måned 6. Etter remisjon-induksjonsfasen kunne pasientene, etter utprøvers skjønn, få etterfølgende MabThera-infusjoner ved eller etter måned 6 for å opprettholde PVAS-remisjon og kontrollere sykdomsaktiviteten (inkludert progressiv sykdom eller oppbluss), eller for å oppnå første remisjon.

Alle de 25 pasientene fullførte alle de 4 ukentlige i.v. infusjonene i den 6-måneders remisjon-induksjonsfasen. Totalt 24 av 25 pasienter fullførte minst 18 måneders oppfølging.

Hensikten med denne studien var å evaluere sikkerhet, farmakokinetiske parametre og effekt av MabThera hos pediatriske GPA- og MPA-pasienter (i alderen ≥ 2 til < 18 år). Effektmålene i studien var eksplorative og prinsipielt vurdert ved bruk av Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) (tabell 21).

Kumulativ glukokortikoid-dose (i.v. og oral) ved måned 6

24 av 25 pasienter (96 %) i studien WA25615 oppnådde nedtrapping av orale glukokortikoider til 0,2 mg/kg/dag (eller mindre enn eller lik 10 mg/dag hvis dette var lavere) ved eller innen måned 6 under nedtrapping av orale steroider som definert i protokollen.

En nedgang i median total oral glukokortikoidbruk ble observert fra uke 1 (median dose = 45 mg prednisonekvivalenter [interkvartil avstand (IQR): 35–60]) til måned 6 (median = 7,5 mg [IQR: 4–10]), som var opprettholdt ved måned 12 (median = 5 mg [IQR: 2–10]) og måned 18 (median = 5 mg [IQR: 1–5]).

Oppfølgende behandling

I løpet av hele studieperioden fikk pasientene mellom 4 og 28 infusjoner med MabThera (i opptil 4,5 år [53,8 måneder]). Pasientene fikk inntil 375 mg/m² MabThera 4 ganger omtrent hver 6. måned etter utprøvers skjønn. Totalt 17 av 25 pasienter (68 %) fikk ytterligere rituksimab-behandling ved eller etter måned 6 inntil studieslutt (når den siste pasienten fullførte oppfølgingsperioden). 14 av disse 17 pasientene fikk ytterligere rituksimab-behandling mellom måned 6 og måned 18.

Tabell 21: Studie WA25615 (PePRS) – PVAS-remisjon ved måned 1, 2, 4, 6, 12 og 18

Studiebesøk	Antall respondere i PVAS-remisjon* (responsrate [%]) n=25	95 % KI ^a
Måned 1	0	0,0 %, 13,7 %
Måned 2	1 (4,0 %)	0,1 %, 20,4 %
Måned 4	5 (20,0 %)	6,8 %, 40,7 %

Måned 6	13 (52,0 %)	31,3 %, 72,2 %
Måned 12	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
Måned 18	18 (72,0 %)	50,6 %, 87,9 %
* PVAS på 0 og oppnådd nedtrapping av glukokortikoider til 0,2 mg/kg/dag (eller 10 mg/dag hvis dette er lavere) ved vurderingstidspunkt ^aeffekteresultatene er eksplorative, og ingen formell statistisk testing ble utført for disse endepunktene MabThera-behandlingen (375 mg/m² x 4 infusjoner) inntil måned 6 var identisk for alle pasientene. Videre behandling i oppfølgingstida etter måned 6 var etter utprøvers skjønn.		

Laboratorieverdier

Totalt 4/25 (16 %) av pasientene utviklet ADA i løpet av hele studieperioden. Begrensede data viser ingen observert trend på bivirkninger hos ADA-positive pasienter.

Tilstedeværelse av ADA viste ingen trend eller tydelig negativ innvirkning på sikkerhet eller effekt i de pediatrike kliniske GPA- og MPA-studiene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MabThera i pediatrik populasjon < 2 års alder med alvorlig, aktiv GPA eller MPA. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Klinisk effekt og sikkerhet ved pemfigus vulgaris

PV studie 1 (studie ML22196)

Effekt og sikkerhet av MabThera i kombinasjon med kortvarig behandling med glukokortikoid (prednison) i lave doser ble evaluert hos nydiagnostiserte pasienter med moderat til alvorlig pemfigus (74 pemfigus vulgaris [PV] og 16 pemfigus foliaceus [PF]) i en randomisert, åpen, kontrollert multisenterstudie. Pasientene i denne studien var mellom 19 og 79 år og hadde ikke tidligere fått behandling for pemfigus. I PV-populasjonen hadde 5 pasienter (13 %) i MabThera-gruppen og 3 pasienter (8 %) i gruppen med standarddose prednison moderat sykdom og 33 pasienter (87 %) i MabThera-gruppen og 33 pasienter (92 %) i gruppen med standarddose prednison hadde alvorlig sykdom, i henhold til alvorlighetsgrad av sykdom definert av Harman kriterier.

Pasientene ble stratifisert for sykdommens alvorlighetsgrad ved baseline (moderat eller alvorlig) og randomisert 1:1 til å få enten MabThera og prednison i lave doser eller standarddose prednison. Pasientene som ble randomisert til MabThera-gruppen fikk ved oppstart en intravenøs infusjon med 1000 mg MabThera på studiedag 1 i kombinasjon med 0,5 mg/kg/dag peroral prednison som ble trappet ned over 3 måneder, dersom de hadde moderat sykdom, eller 1 mg/kg/dag peroral prednison som ble trappet ned over 6 måneder, dersom de hadde alvorlig sykdom. På studiedag 15 ble det gitt en ytterligere intravenøs infusjon på 1000 mg. Vedlikeholdsinfusjoner av MabThera 500 mg ble administrert ved måned 12 og 18. Pasientene som ble randomisert til gruppen med standarddose prednison fikk initielt 1 mg/kg/dag peroral prednison som ble trappet ned over 18 måneder dersom de hadde alvorlig sykdom. Pasienter i MabThera-gruppen som fikk tilbakefall kunne få ytterligere en infusjon med MabThera 1000 mg i kombinasjon med gjeninnført eller økt prednisondose. Vedlikeholds- og tilbakefallsinfusjoner ble administrert tidligst 16 uker etter forrige infusjon.

Det primære målet med studien var fullstendig remisjon (fullstendig epitelialisering og fravær av nye og/eller etablerte lesjoner) ved måned 24 uten bruk av prednisonbehandling i to måneder eller mer (CROff) i ≥ 2 måneder).

Resultater fra PV studie 1

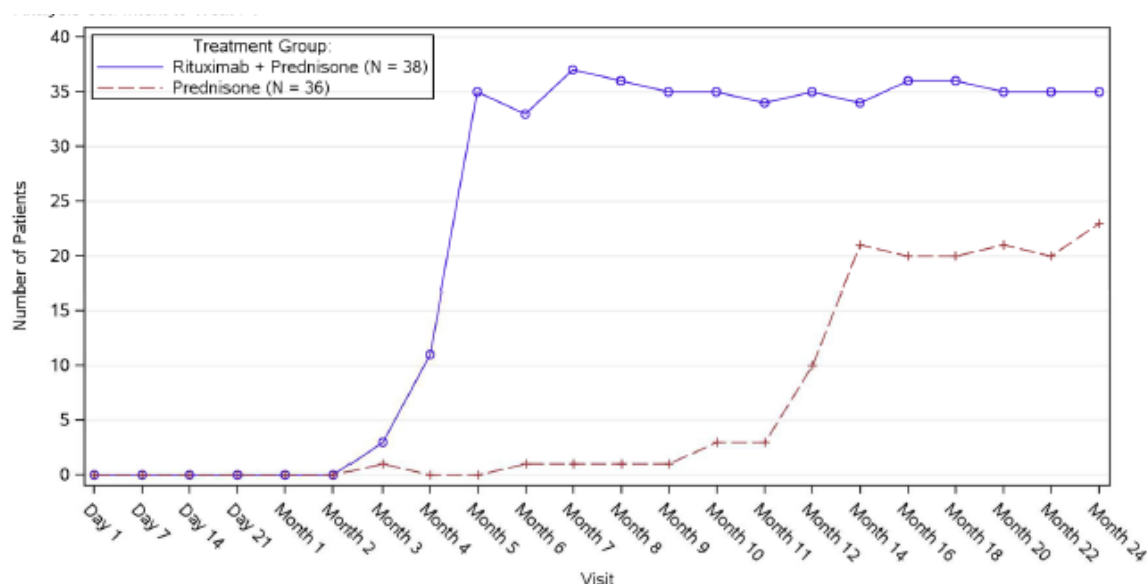
Studien viste statistisk signifikante resultater av MabThera og prednison i lave doser over standarddose prednison med hensyn i CROff ≥ 2 måneder ved måned 24 hos PV-pasienter (se tabell 22).

Tabell 22 Prosent av PV-pasientene som oppnådde fullstendig remisjon uten kortikosteroidbehandling i to måneder eller mer ved måned 24 (“intent-to-treat”-populasjon-PV)

	Rituximab + prednison N=38	Prednison N=36	p-verdi ^a	95 % KI ^b
Antall respondere (responsrate [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)
^a p-verdi er fra Fishers eksakte test med mid-p-korreksjon				
^b 95 % konfidensintervall er korrigert Newcombe-intervall				

Antall pasienter som fikk rituximab- og prednison i lave doser som var uten eller med minimal prednisonbehandling (prednison dose på 10 mg eller mindre per dag) sammenlignet med pasienter som fikk standarddose av prednison over 24 måneders behandlingsperiode, viser en steroidbesparende effekt av MabThera (figur 4).

Figur 4: Antall pasienter uten eller med minimal kortikosteroidbehandling (≤ 10 mg/dag) over tid



Post-hoc retrospektiv laboratorieevaluering

Totalt 19/34 (56%) av PV-pasientene, behandlet med MabThera testet positivt for ADA-antistoffer i 18 måneder. Den kliniske relevansen av ADA-dannelse hos MabThera-behandlede PV-pasienter er uklar.

PV studie 2 (studie WA29330)

Effekten og sikkerheten til MabThera sammenlignet med mykofenolatmofetil ble undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig PV i en randomisert, dobbeltblindet, «double-dummy», aktiv komparator, multisenterstudie. Pasientene gikk på 60-120 mg/dag oral prednison eller tilsvarende (1,0-1,5 mg/kg/dag) når de ble inkludert i studien. Dosen ble trappet ned så den var 60 eller 80 mg/dag innen dag 1. Pasientene hadde fått en bekreftet PV-diagnose i løpet av de foregående 24 månedene med evidens for moderat til alvorlig sykdom (definert som en total «Pemphigus Disease Area Index», PDAI, aktivitetsscore på ≥ 15).

135 pasienter ble randomisert til å få behandling med 1000 mg MabThera adminstrert på dag 1, dag 15, uke 24 og uke 26, eller til å få 2 g daglig med oral mykofenolatmofetil i 52 uker, i kombinasjon med 60 mg eller 80 mg oral prednison daglig med nedtrapping til 0 mg prednison daglig som mål ved uke 24.

Det primære effektmålet for denne studien var å evaluere hvilken effekt MabThera hadde på oppnåelse av vedvarende full remisjon sammenlignet med mykofenolatmofetil ved uke 52. Vedvarende full remisjon ble definert som oppnådd helbredelse av lesjoner og ingen nye, aktive lesjoner (f.eks. PDAI aktivitetsscore på 0) mens dosen av prednison eller tilsvarende var 0 mg/dag, og at denne responsen varte i minst 16 sammenhengende uker i løpet av den 52-uker lange behandlingsperioden.

Resultater fra PV studie 2

I forhold til mykofenolatmofetil i kombinasjon med en nedtrappende kur med orale kortikosteroider, viste MabThera i denne studien en overlegen effekt på oppnåelse av full remisjon uten bruk av kortikosteroider i ≥ 16 uker hos PV-pasienter ved uke 52 (tabell 23). De fleste pasientene i den modifiserte ITT-populasjonen var nylig diagnostisert (74 %). 26 % av pasientene hadde etablert sykdom (varighet av sykdommen ≥ 6 måneder og tidligere mottatt behandling for PV).

Tabell 23 Prosentandel av PV-pasienter som oppnådde vedvarende full remisjon uten kortikosteroidterapi i ≥ 16 uker ved uke 52 (modifisert “intent-to-treat” populasjon)

	MabThera (n=62)	MMF (n=63)	Forskjell (95 % KI)	p-verdi
Antall respondere (responsrate [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %, 45,15 %)	<0,0001
Nylig diagnos- tiserte pasienter	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Pasienter med etablert sykdom	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mykofenolatmofetil. KI = konfidensintervall. Nylig diagnostiserte pasienter = varighet av sykdommen < 6 måneder og ingen tidligere behandling for PV. Pasienter med etablert sykdom = varighet av sykdommen ≥ 6 måneder og tidligere mottatt behandling for PV. Cochran-Mantel-Haenszel-test er brukt for p-verdien.				

Analysen av alle de sekundære parameterne (inkludert kumulativ oral kortikosteroiddose, totalt antall oppbluss av sykdom, og endring i helserelatert livskvalitet målt med «Dermatology Life Quality Index») bekreftet de statistisk signifikante MabThera-resultatene sammenlignet med mykofenolatmofetil. De sekundære endepunktene ble kontrollert for multiplisitet.

Eksposering av glukokortikoider

Den kumulative orale dosen med kortikosteroider var signifikant lavere hos pasienter behandlet med MabThera. Median (min., maks.) kumulativ prednisondose ved uke 52 var 2775 mg (450 mg, 22180 mg) i MabThera-gruppen sammenlignet med 4005 mg (900 mg, 19920 mg) i mykofenolatmofetil-gruppen ($p=0,0005$).

Oppblussing av sykdom

Totalt antall oppbluss av sykdom var signifikant lavere hos pasienter behandlet med MabThera sammenlignet med mykofenolatmofetil (6 mot 44, $p < 0,0001$), og det var færre pasienter som hadde minst en oppblussing av sykdommen (8,1 % mot 41,3 %).

Laboratorieundersøkelser

Innen uke 52 testet totalt 20/63 (31,7 %) av de MabThera-behandlede PV-pasientene positivt for ADA (19 induert av behandlingen og 1 forhøyet av behandlingen). Tilstedeværelse av ADA viste ingen tydelig negativ innvirkning på sikkerheten eller effekten i PV studie 2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Non-Hodgkins lymfom hos voksne

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 298 NHL pasienter som fikk en enkelt eller flere infusjoner med MabThera som monoterapi eller i kombinasjon med CHOP (hvor MabThera dosen varierte fra 100 til 500 mg/m²), var de typiske populasjonsestimatene for uspesifikk "clearance" (CL₁), spesifikk "clearance" (CL₂) sannsynligvis påvirket av B-celler eller tumorbyrde, og sentralt distribusjonsvolum henholdsvis 0,14 l/dag, 0,59 l/dag og 2,7 l/dag. Estimert median terminal halveringstid for MabThera var 22 dager (variasjon 6,1 til 52 dager). Antall CD19-positive celler ved baseline og størrelsen på målbare tumorlesjoner bidro til noe av variasjonen i CL₂ for MabThera i dataene fra 161 pasienter gitt 375 mg/m² som intravenøs infusjon i 4 ukentlige doser. Pasienter med høyere antall CD19-positive celler eller større tumorlesjoner hadde en høyere CL₂. En stor komponent av interindividuell variasjon var likevel tilstedet for CL₂ etter korreksjon for antall CD19 positive celler og størrelse på tumorlesjon. V₁ varierte med kroppsflateareal (BSA) (1,53 til 2,32 m²) og CHOP terapi. Denne variasjonen i V₁ (27,1 % og 19,0 %) påvirket av henholdsvis variasjon i BSA (1,53 til 2,32 m²) og samtidig CHOP terapi, var relativt liten. Alder, kjønn, rase og "WHO performance status" hadde ingen effekt på farmakokinetikken for MabThera. Denne analysen antyder at dosejustering av MabThera i henhold til noen av de testede ko-variantene ikke forventes å resultere i en meningsfull reduksjon i dets farmakokinetiske variasjon.

MabThera ble administrert som en intravenøs infusjon med dosering 375 mg/m² gitt 4 ganger med ukentlige intervaller til 203 NHL pasienter tidligere ubehandlet med MabThera. Dette resulterte i gjennomsnittlig C_{max} etter fjerde infusjon på 486 mikrog/ml (variasjon, 77,5 til 996,6 mikrog/ml). Rituximab var detekterbart i serum hos pasienter 3-6 måneder etter siste behandling.

Ved administrering av MabThera 375 mg/m² som en intravenøs infusjon gitt 8 ganger med ukentlige intervaller til 37 pasienter med NHL, ble gjennomsnittlig C_{max} økt med hver påfølgende infusjon, med spennvidde fra gjennomsnittlig 243 mikrog/ml (variasjon, 16-582 mikrog/ml) etter den første infusjonen til 550 mikrog/ml (variasjon, 171-1177 mikrog/ml) etter den åttende infusjonen.

Den farmakokinetiske profilen for MabThera administrert som 6 infusjoner av 375 mg/m² i kombinasjon med 6 sykluser CHOP terapi var tilsvarende som for MabThera alene.

Pediatrik DLBCL/BL/BAL/BLL

I den kliniske studien med pediatrik DLBCL/BL/BAL/BLL, ble farmakokinetikken undersøkt hos en undergruppe på 35 pasienter i alderen 3 år og eldre. Farmakokinetikken var sammenlignbar for de to aldergruppene ≥ 3 til < 12 år og ≥ 12 til < 18 år. Etter to MabThera i.v. infusjoner på 375 mg/m^2 i hver av de to induksjonssyklusene (syklus 1 og 2) etterfulgt av én MabThera i.v. infusjon på 375 mg/m^2 i hver konsolideringssyklus (syklus 3 og 4), var den maksimale konsentrasjonen høyest etter den fjerde infusjonen (syklus 2). Det geometriske gjennomsnittet var 347 mikrogram/ml. Etter dette var det geometriske gjennomsnittet av maksimal konsentrasjon lavere (syklus 4: 247 mikrogram/ml). Med dette doseringsregimet ble minimumskonsentrasjoner opprettholdt med geometriske gjennomsnitt: 41,8 mikrog/ml (pre-dose syklus 2; etter 1 syklus), 67,7 mikrog/ml (pre-dose syklus 3, etter 2 sykluser) og 58,5 mikrog/ml (pre-dose syklus 4, etter 3 sykluser). Median halveringstid hos pediatriske pasienter fra 3 års alder var 26 dager.

MabTheras farmakokinetiske karakteristika hos pediatriske pasienter med DLBCL/BL/BAL/BLL var tilsvarende som det som er observert hos voksne NHL-pasienter.

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige for aldersgruppen ≥ 6 måneder til < 3 år. Farmakokinetiske populasjonsmodeller anslår imidlertid at den systemiske eksponeringen (AUC , $C_{\min}$) i denne aldersgruppen er sammenlignbar med aldersgruppen ≥ 3 år (tabell 24). Mindre tumorstørrelse ved utgangspunktet er forbundet med høyere eksponering på grunn av lavere tidsavhengig clearance. Systemiske eksponeringer som er påvirket av forskjellige tumorstørrelser forblir likevel innenfor et terapeutisk eksponeringsområde med en akseptabel sikkerhetsprofil.

Tabell 24 Anslåtte farmakokinetiske parametere når doseringsregimet for rituksimab ved pediatrik DLBCL/BL/BAL/BLL følges

Aldersgruppe	≥ 6 måneder til < 3 år	≥ 3 år til < 12 år	≥ 12 til < 18 år
$C_{\min}$ (mikrog/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC_{1-4} sykluser (mikrog*dag/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Resultatene presenteres som median (min – maks); $C_{\min}$ er før dose i syklus 4.

Kronisk lymfatisk leukemi

MabThera ble administrert som en intravenøs infusjon dosert ved første syklus med 375 mg/m^2 og deretter økt til 500 mg/m^2 hver syklus, totalt 5 doser i kombinasjon med fludarabin og cyklofosamid hos KLL-pasienter. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ ($n=15$) var 408 mikrog/ml (intervall, 97–764 mikrog/ml) etter den femte 500 mg/m^2 infusjonen og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 32 dager (intervall, 14–62 dager).

Revmatoid artritt

Etter to intravenøse infusjoner med MabThera i en dose på 1000 mg, med to ukers mellomrom, var den gjennomsnittlige terminale halveringstiden 20,8 dager (intervall; 8,58 til 35,9 dager), gjennomsnittlig systemisk clearance $0,23 \text{ l/dag}$ (intervall; 0,091 til $0,67 \text{ l/dag}$) og gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state $4,6 \text{ l}$ (intervall, 1,7 til $7,51 \text{ l}$). Populasjonsfarmakokinetisk analyse av de samme dataene ga tilsvarende gjennomsnittsverdier for systemisk clearance og halveringstid, hhv. $0,26 \text{ l/dag}$ og 20,4 dager. Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at BSA og kjønn var de mest signifikante kovariatene for å forklare interindividuell variasjon i farmakokinetiske parametre. Etter justering for BSA, hadde menn større distribusjonsvolum og raskere clearance enn kvinner. De kjønnsavhengige farmakokinetiske forskjellene anses ikke som klinisk relevante og dosejustering er ikke nødvendig. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til rituksimab ble bestemt etter to intravenøse doser med 500 mg og 1000 mg på dag 1 og 15 i fire studier. I alle disse studiene var farmakokinetikken til rituksimab proporsjonal gjennom det begrensede doseintervallet som ble undersøkt. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ for serum rituksimab etter første infusjon varierte fra 157 til 171 mikrog/ml for 2 x 500 mg doser og fra 298 til 341 mikrog/ml for 2 x 1000 mg doser. Etter andre infusjon varierte gjennomsnittlig $C_{\max}$ fra 183 til 198 mikrog/ml for the 2 x 500 mg dosen og fra 355 til 404 mikrog/ml for 2 x 1000 mg dosen. Gjennomsnittlig terminal halveringstid varierte fra 15 til 16,5 dager for gruppen med 2 x 500 mg doser og 17 til 21 dager for gruppen med 2 x 1000 mg doser. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ var 16 til 19 % høyere etter andre infusjon sammenlignet med den første infusjonen for begge doseringer.

Farmakokinetikken til rituksimab ble undersøkt etter to intravenøse doser med 500 mg og 1000 mg ved gjentatt behandling i andre syklus. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ for serum rituksimab etter første infusjon var 170 til 175 mikrog/ml for 2 x 500 mg dosen og 317 til 370 mikrog/ml for 2 x 1000 mg dosen. $C_{\max}$ etter andre infusjon var 207 mikrog/ml for 2 x 500 mg dosen og varierte fra 377 til 386 mikrog/ml for 2 x 1000 mg dosen. Gjennomsnittlig terminal halveringstid etter andre infusjon, i den andre syklusen, var 19 dager for 2 x 500 mg dosen og varierte fra 21 til 22 dager for 2 x 1000 mg dosen. PK parametere for rituksimab var sammenlignbare i de to behandlingssyklusene.

Etter det samme doseringsregimet (2 x 1000 mg i.v., gitt med 2 ukers mellomrom) var de farmakokinetiske parametrene tilsvarende hos populasjonen som ikke hadde respondert tilfredsstillende på anti-TNF legemidler, med en gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon på 369 mikrog/ml og en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 19,2 dager.

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

Voksen populasjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 97 pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som fikk 375 mg/m² MabThera én gang i uken i fire uker, var estimert median terminal halveringstid 23 dager (variasjon fra 9 til 49 dager). Gjennomsnittlig clearance og distribusjonsvolum for rituksimab var henholdsvis 0,313 liter/dag (variasjon fra 0,116 til 0,726 liter/dag) og 4,50 liter (variasjon fra 2,25 til 7,39 liter). Maksimumskonsentrasjonen de første 180 dagene ($C_{\max}$), minimumskonsentrasjonen ved dag 180 (C_{180}) og kumulativt areal under kurven for 180 dager (AUC₁₈₀) var henholdsvis (median [variasjon]) 372,6 (252,3-533,5) mikrog/ml, 2,1 (0-29,3) mikrog/ml og 10302 (3653-21874) mikrog/ml*dager. De farmakokinetiske parameterne for rituksimab hos voksne GPA- og MPA-pasienter framstår som tilsvarende det som er observert hos pasienter med revmatoid artritt.

Pediatrik populasjon

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen med 25 barn (i alderen 6-17 år) med GPA og MPA som fikk 375 mg/m² MabThera én gang ukentlig i 4 uker, var estimert median halveringstid 22 dager (variasjon fra 11 til 42 dager). Gjennomsnittlig clearance og distribusjonsvolum for rituksimab var henholdsvis 0,221 liter/dag (variasjon fra 0,0996 til 0,381 liter/dag) og 2,27 liter (variasjon fra 1,43 til 3,17 liter). Maksimumskonsentrasjonen de første 180 dagene ($C_{\max}$), minimumskonsentrasjon ved dag 180 (C_{180}) og kumulativt areal under kurven for 180 dager (AUC₁₈₀) var henholdsvis (median [variasjon]) 382,8 (270,6-513,6) mikrog/ml, 0,9 (0-17,7) mikrog/ml og 9787 (4838-20446) mikrog/ml*dager. De farmakokinetiske parameterne for rituksimab hos pediatriske pasienter med GPA eller MPA var tilsvarende som hos voksne med GPA eller MPA, tatt i betraktning effekten kroppsoverflate har på clearance og distribusjonsvolum.

Pemfigus vulgaris

De farmakokinetiske parameterne hos voksne PV-pasienter som fikk MabThera 1000 mg på dag 1, dag 15, dag 168 og dag 182 er oppsummert i tabell 25.

Tabell 25 Populasjons farmakokinetikk hos voksne PV-pasienter fra PV studie 2

Parameter	Infusjonssyklus	
	1. syklus med 1000 mg Dag 1 og dag 15 n=67	2. syklus med 1000 mg Dag 168 og dag 182 n=67
Halveringstid (dager) Median (Variasjon)	21,0 (9,3 - 36,2)	26,5 (16,4 - 42,8)
Clearance (liter/dag) Gjennomsnitt (Variasjon)	391 (159 - 1510)	247 (128 - 454)
Sentralt distribusjonsvolum (liter) Gjennomsnitt (Variasjon)	3,52 (2,48 - 5,22)	3,52 (2,48 - 5,22)

Etter de to første rituksimab-administreringene (på dag 1 og dag 15, som tilsvarer syklus 1), var de farmakokinetiske parameterne til rituksimab hos PV-pasienter tilsvarende som hos pasienter med GPA/MPA og RA. Etter de to siste administreringene (på dag 168 og dag 182, som tilsvarer syklus 2), var clearance til rituksimab redusert mens det sentrale distribusjonsvolumet forble uendret.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rituksimab er vist å ha høy spesifisitet til CD20 antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier hos cynomolgus aper har ikke vist andre effekter enn den forventede farmakologiske uttømming av B-celler i perifert blod og lymfevev.

Utviklingstoksisitetsstudier er gjennomført i cynomolgus aper i doser på opptil 100 mg/kg (behandling på gestasjonsdag 20-50) og har ikke vist tegn til toksisitet for fosteret på grunn av rituksimab. Det ble imidlertid observert doseavhengig farmakologisk uttømming av B-celler i lymfoide organer hos fostrene, som vedvarte postnalt og var forbundet med en reduksjon i IgG-nivå hos de berørte nyfødte dyrene. Antall B-celler hos disse dyrene ble normalisert innen 6 måneder etter fødsel og svekket ikke reaksjonen på immunisering.

Standardtester for å undersøke mutagenisiteten er ikke utført, ettersom slike tester ikke er relevante for dette molekylet. Det er ikke gjennomført langtidsstudier på dyr for å fastslå karsinogenitet av rituksimab.

Det har ikke blitt utført spesifikke studier for å bestemme effekten av rituksimab på fertilitet. I generelle toksisitetstudier i cynomolgusaper ble det ikke observert noen skadelige effekter på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumsitrat (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Natriumhydroksid (til justering av pH) (E 524)
Saltsyre (til justering av pH) (E 507)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom rituksimab og polyvinylklorid- eller polyetylen-infusjonsposser eller infusjonssett.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet legemiddel

- Etter aseptisk fortynning med natriumkloridoppløsning
Ferdig tilberedt infusjonsløsning med MabThera i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er fysikalsk og kjemisk stabil i 30 dager ved 2 °C - 8 °C og i ytterligere 24 timer ved ≤ 30 °C.
- Etter aseptisk fortynning med glukoseoppløsning
Ferdig tilberedt infusjonsløsning med MabThera i glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon er fysikalsk og kjemisk stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og i ytterligere 12 timer ved romtemperatur.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens eget ansvar. Oppbevaringstiden bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fargeløst hetteglass (type I) av borosilikat med fluororesinlaminert gummipropp og aluminiumforsegling med en rød flip-off plasthette, som inneholder 100 mg rituksimab i 10 ml. Pakninger med 2 hetteglass.

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fargeløst hetteglass (type I) av borosilikat med fluororesinlaminert gummipropp og aluminiumforsegling med en grå flip-off plasthette, som inneholder 500 mg rituksimab i 50 ml. Pakninger med 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MabThera leveres i sterile, pyrogenfrie hetteglass uten konserveringsmiddel til engangsbruk.

Bruk steril kanyler og sprøyte for å tilberede MabThera. Trekk opp den forskrevne mengde MabThera aseptisk og fortynn til en beregnet konsentrasjon på 1 mg/ml til 4 mg/ml rituksimab i en infusjonspose som inneholder steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

De nødvendige forholdsregler må tas for å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen. Ettersom legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler, skal antiseptisk tilberedelsesteknikk benyttes. Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/98/067/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juni 1998
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

MabThera 1400 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 120 mg rituksimab.

Hvert hetteglass inneholder 1400 mg/11,7 ml rituksimab.

Rituksimab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff fremstilt ved hjelp av genteknologi, som består av et glykosylert immunglobulin med humane IgG1 konstante regioner og murine lett-kjede og tung-kjede variable regionsekvenser. Antistoffet er produsert fra en mammalsk cellesuspensjonskultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) og renses ved affinitetskromatografi og ionebytte, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig oppløsning med pH på 5,2-5,8 og osmolalitet på 300-400 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

MabThera er indisert til voksne ved Non-Hodgkins lymfom (NHL):

MabThera er indisert for behandling av tidligere ubehandlede pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi.

MabThera vedlikeholdsbehandling er indisert for behandling av pasienter med lymfom som har respondert på induksjonsbehandling.

MabThera er indisert for behandling av pasienter med CD20-positivt, diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom i kombinasjon med CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon) kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MabThera bør administreres under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell og på en avdeling med fullt gjenopplivningsutstyr umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Premedisinering bestående av et antipyretikum og et antihistamin, f.eks. paracetamol og difenhydramin, bør alltid gis før hver administrering av MabThera.

Premedisinering med glukokortikoider bør vurderes dersom MabThera ikke gis i kombinasjon med glukokortikoidholdig kjemoterapi for behandling av non-Hodgkins lymfom.

Dosering

Anbefalt dose av MabThera subkutan formulering brukt til voksne pasienter er en subkutan injeksjon med en fast dose på 1400 mg, uavhengig av pasientens kroppsoverflate.

Før oppstart med MabThera subkutane injeksjoner må alle pasienter på forhånd få en full dose intravenøs infusjon av MabThera, ved å bruke MabThera intravenøs formulering (se pkt. 4.4).

Dersom pasienter ikke var i stand til å motta én hel MabThera intravenøs infusjonsdose før byttet, bør de fortsette med de påfølgende sykluser med MabThera intravenøs formulering helt til en fullstendig intravenøs dose er administrert uten problemer.

Bytte til subkutan formulering kan derfor kun forekomme ved 2. eller senere behandlingssykluser.

Det er viktig å kontrollere legemidlets merking for å sikre at den riktige formuleringen (intravenøs eller subkutan formulering) og styrken blir gitt til pasienten, som foreskrevet.

MabThera subkutan formulering er ikke ment til intravenøs administrering og må kun gis via subkutan injeksjon. Styrken 1400 mg er bare beregnet til subkutan bruk ved non-Hodgkins lymfom.

Follikulært non-Hodgkins lymfom

Kombinasjonsbehandling

Anbefalt dose av MabThera i kombinasjon med kjemoterapi for induksjonsbehandling av tidligere ubehandlede, eller residiverte/refraktære pasienter med follikulært lymfom er: første syklus med MabThera intravenøs formulering 375 mg/m² kroppsoverflate, deretter påfølgende sykluser med MabThera subkutan formulering injisert med en fast dose på 1400 mg per syklus i opptil 8 sykluser.

MabThera skal gis på første dag av hver kjemoterapisyklus, etter administrasjon av glukokortikoidkomponenten i kjemoterapien, dersom aktuelt.

Vedlikeholdsbehandling

- Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Anbefalt dose av MabThera subkutan formulering gitt som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling er: 1400 mg én gang hver 2. måned (oppstart 2 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på to år (totalt 12 administreringer).

- Residivert/refraktært follikulært lymfom

Anbefalt dose av MabThera subkutan formulering gitt som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom som har respondert på induksjonsbehandling er: 1400 mg én gang hver 3. måned (oppstart 3 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på to år (totalt 8 administreringer).

Diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom

MabThera skal brukes i kombinasjon med CHOP kjemoterapi. Anbefalt dose er: første syklus, MabThera intravenøs formulering 375 mg/m² kroppsoverflate, deretter påfølgende sykluser med MabThera subkutan formulering injisert med en fast dose på 1400 mg per syklus. Totalt 8 sykluser.

MabThera administreres på dag 1 av hver kjemoterapisyklus etter intravenøs infusjon av glukokortikoidkomponenten av CHOP.

Sikkerhet og effekt av MabThera har ikke blitt fastslått i kombinasjon med annen kjemoterapi ved diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom.

Dosejustering under behandlingen

Dosejustering anbefales ikke for MabThera. Når MabThera gis i kombinasjon med kjemoterapi, bør standard dosereduksjon anvendes for de kjemoterapeutiske legemidlene (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av MabThera hos barn under 18 års alder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter i alderen over 65 år.

Administrasjonsmåte

Subkutane injeksjoner:

MabThera 1400 mg subkutan formulering skal kun gis som subkutan injeksjon, over ca. 5 minutter. Injeksjonskanylen må kun festes til sprøyten umiddelbart før administrering for å unngå potensiell tilstopping av kanylen.

MabThera subkutan formulering bør injiseres subkutan i bukveggen og aldri på områder hvor huden er rød, har blåmerker, er øm, hard eller områder hvor det er føflekker eller arr.

Det foreligger ingen data vedrørende å utføre injeksjonen på andre områder av kroppen, og derfor bør injeksjoner være begrenset til bukveggen.

Under behandlingstiden med MabThera subkutan formulering bør andre legemidler til subkutan administrering fortrinnsvis utføres på andre områder.

Dersom en injeksjon blir avbrutt, kan den fortsette på samme sted, eller hvis det er hensiktsmessig, kan den fullføres på et annet område.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor murine proteiner, hyaluronidase eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Pasienter med en alvorlig immunsviktilstand.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Informasjonen som gis i pkt. 4.4 gjelder bruk av MabThera subkutan formulering ved de godkjente indikasjonene *Behandling av non-Hodgkins lymfom* (styrken 1400 mg) og *Behandling av kronisk lymfatisk leukemi* (styrken 1600 mg). For informasjon knyttet til andre indikasjoner henvises det til preparatomtalen for MabThera intravenøs formulering.

Bruk av MabThera subkutan formulering som monoterapi hos pasienter med stadium III-IV follikulær lymfom som er kjemoresistent eller har hatt to eller flere påfølgende residiv etter kjemoterapi, kan ikke anbefales da sikkerheten til subkutan administrasjon én gang per uke ikke har blitt fastslått.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Bruk av MabThera kan være forbundet med en økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter må overvåkes med regelmessige intervaller for nye eller forverrede nevrologiske symptomer eller tegn som kan være forenlig med PML. Hvis PML mistenkes, bør videre dosering utsettes til PML er utelukket. Legen bør undersøke pasienten for å avgjøre om symptomene er tegn på nevrologisk dysfunksjon, og dersom dette er tilfellet, om disse symptomene kan tyde på PML. Konsultasjon hos en nevrolog skal vurderes hvis klinisk indisert.

Dersom det er noen som helst tvil, bør videre undersøkelser vurderes, inkludert MR, fortrinnsvis med kontrastvæske (CSF), testing av cerebrospinalvæske for DNA av JC-virus og gjentatt nevrologisk evaluering.

Legen bør særlig være oppmerksom på symptomer på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske symptomer). Pasienter bør også rådes til å informere partneren eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan legge merke til symptomer som pasienten ikke er klar over.

Hvis en pasient utvikler PML, må MabThera seponeres permanent.

Når immunsystemet er gjenopprettet hos immunkompromitterte pasienter med PML, er stabilisering og forbedret utfall sett. Det er fortsatt ukjent om tidlig påvisning av PML og seponering av MabThera kan føre til samme stabilisering og forbedret resultat.

Infusjon/administrasjonsrelaterte reaksjoner

MabThera er forbundet med infusjon/administrasjonsrelaterte reaksjoner, som kan være relatert til frigjøring av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Cytokinfrigjøringssyndrom («cytokine release syndrom») kan være klinisk umulig å skille fra akutte overfølsomhetsreaksjoner.

Dette settet med reaksjoner som inkluderer cytokinfrigjøringssyndrom, tumorlysesyndrom og anafylaktiske- og overfølsomhetsreaksjoner er beskrevet nedenfor. De er ikke spesifikt relatert til bruksmåten for MabThera og kan observeres med begge formuleringer.

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner med dødelig utgang er rapportert etter markedsføring ved bruk av MabThera intravenøs formulering, med reaksjoner som oppsto fra 30 minutter til 2 timer etter oppstart av den første MabThera intravenøse infusjonen. De var kjennetegnet av lungekomplikasjoner, og inkluderte i noen tilfeller rask tumorlyse og tegn på tumorlysesyndrom, i tillegg til feber, frysninger, skjelvninger, hypotensjon, urtikaria, angioødem og andre symptomer (se pkt. 4.8).

Alvorlig cytokinfrigjøringssyndrom er karakterisert ved uttalt dyspné, ofte sammen med bronkospasme og hypoksi, i tillegg til feber, frysninger, skjelvninger, urtikaria og angioødem. Syndromet kan være assosiert med noen elementer av tumorlysesyndrom slik som hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi, akutt nyresvikt, forhøyet laktatdehydrogenase (LDH) og akutt respirasjonssvikt og død. Den akutte respirasjonssvikten ledsages av f.eks interstitiell lungeinfiltrasjon eller lungeødem, som kan ses på røntgenbilde av brystet. Syndromet manifesteres ofte innen én til to timer etter oppstart av første infusjon. Pasienter med tidligere nedsatt lungekapasitet eller med infiltrasjon av tumor i lungene kan ha dårligere prognose og må behandles med forsiktighet.

Infusjonen skal stoppes umiddelbart hos pasienter som utvikler alvorlig cytokin frigjøringssyndrom (se pkt. 4.2), og omfattende symptomatisk behandling må igangsettes. Da innledende bedring i kliniske symptomer kan følges av tilbakeslag, bør disse pasientene monitoreres nøye inntil tumorlysesyndrom og infiltrasjon av lungene er gått tilbake eller er utelukket. Videre behandling av pasientene etter fullstendig restitusjon har sjelden ført til gjentatt cytokinfrigjøringssyndrom.

Pasienter med stor tumormasse eller høyt antall ($\geq 25 \times 10^9/l$) sirkulerende maligne celler, skal behandles med meget stor forsiktighet da de kan ha høyere risiko for å utvikle særlig alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom. Disse pasientene må følges veldig nøye under hele første infusjon. Redusert infusjonshastighet for første infusjon eller deling av dosen over to dager i den første syklusen og følgende sykluser bør vurderes hos disse pasientene hvis lymfocyt-tellingen fortsatt er $> 25 \times 10^9/l$.

Anafylaktiske eller andre overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter ved intravenøs administrering av proteiner. I motsetning til cytokinfrigjøringsyndrom, er det typisk for virkelige overfølsomhetsreaksjoner at de opptrer minutter etter oppstart av infusjon. Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, som f.eks. adrenalin, antihistaminer og glukokortikoider, skal finnes tilgjengelig for umiddelbar bruk i tilfelle en allergisk reaksjon inntreffer under administrering av MabThera. Klinisk manifestasjon av anafylaksi kan synes lik klinisk manifestasjon av cytokinfrigjøringsyndrom (beskrevet ovenfor). Reaksjoner som følge av overfølsomhet er mindre hyppig enn reaksjoner knyttet til frigjøring av cytokiner.

Ytterligere bivirkninger rapportert i noen tilfeller var hjerteinfarkt, atrieflimmer, lungeødem og akutt reversibel trombocytopeni.

Ettersom hypotensjon kan forekomme under infusjon av MabThera, bør det overveies å avbryte behandlingen med antihypertensive legemidler 12 timer før MabThera gis.

Infusjonsrelaterte bivirkninger uansett type har blitt observert hos 77 % av pasienter behandlet med MabThera intravenøs formulering (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom sammen med hypotensjon og bronkospasme hos 10 % av pasientene), se pkt. 4.8. Disse symptomene er vanligvis reversible når infusjon av MabThera avbrytes, og det administreres et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilaterende midler og glukokortikoider ved behov. For alvorlige reaksjoner se beskrivelse av cytokinfrigjøringsyndrom ovenfor.

Administrasjonsrelaterte reaksjoner har vært observert hos opptil 50 % av pasienter behandlet med MabThera subkutan formulering i kliniske studier. Reaksjonene som oppstod innen 24 timer etter subkutan injeksjon besto hovedsakelig av erytem pruritus, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet som smerter, hevelse og rødhet, og var generelt av mild eller moderat (grad 1 eller 2) og forbigående natur.

Lokale hudreaksjoner var svært vanlige hos pasienter som fikk MabThera subkutan i kliniske studier. Symptomer inkluderte smerter, hevelse, indurasjon, blødning, erytem, kløe og utslett (se pkt. 4.8). Noen lokale hudreaksjoner oppsto etter mer enn 24 timer etter MabThera subkutan administrering. De fleste lokale hudreaksjonene sett etter administrering av MabThera subkutan formulering var milde eller moderate og gikk tilbake uten noen spesiell behandling.

Før oppstart med MabThera subkutane injeksjoner, må alle pasienter på forhånd ha fått en full dose MabThera ved intravenøs infusjon, ved bruk av MabThera intravenøs formulering. Høyest risiko for å oppleve en administrasjonsrelatert reaksjon er generelt observert ved syklus én. Ved å begynne behandlingen med MabThera intravenøs infusjon vil dette kunne gi en bedre håndtering av administrasjonsreaksjoner ved å bremse eller stoppe den intravenøse infusjonen.

Dersom pasienter ikke var i stand til å motta én hel MabThera intravenøs infusjonsdose før byttet, bør de fortsette de påfølgende sykluser med MabThera intravenøs formulering helt til en fullstendig intravenøs dose er administrert uten problemer. Bytte til subkutan formulering kan derfor kun forekomme ved 2. eller senere behandlingssykluser.

Som med intravenøs formulering bør MabThera subkutan formulering administreres på en avdeling hvor fullt resuscitasjonsutstyr er umiddelbart tilgjengelig og hvor pasienten er under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell. Premedisinering bestående av et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin bør alltid administreres før hver dose av MabThera subkutan formulering. Premedisinering med glukokortikoider bør også vurderes.

Pasienter bør observeres i minst 15 minutter etter MabThera subkutan administrering. En lengre periode kan være aktuelt hos pasienter med økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

Pasienter bør instrueres til å kontakte sin behandlende lege øyeblikkelig dersom symptomer som indikerer alvorlig overfølsomhet eller cytokinfrigjøringssyndrom oppstår på noe tidspunkt etter administrering av legemiddel.

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjertearytmier som atrieflutter eller –flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med MabThera. Pasienter med tidligere hjertesykdom og/eller kardiotoxisisk kjemoterapi bør derfor overvåkes nøye.

Hematologisk toksisitet

Selv om MabThera ikke er myelosuppressiv i monoterapi, bør forsiktighet utvises når man overveier behandling av pasienter med antall nøytrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller antall trombocytter $< 75 \times 10^9/l$, da de kliniske erfaringer fra denne pasientgruppen er begrensede. MabThera har vært benyttet hos 21 pasienter som har gjennomgått autolog benmargstransplantasjon og andre risikogrupper med antatt redusert benmargsfunksjon uten induksjon av myelotoksitet.

Vanlig fullblodstatus, inkludert telling av nøytrofile granulocytter og trombocytter, skal gjøres under MabThera-behandling.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert dødsfall, kan oppstå under behandling med MabThera (se pkt. 4.8). MabThera skal ikke administreres hos pasienter med en aktiv alvorlig infeksjon (f.eks. tuberkulose, sepsis og opportunistiske infeksjoner, se pkt. 4.3).

Leger bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av MabThera hos pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller med underliggende forhold som ytterligere kan predisponere pasienten for alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.8).

Tilfeller av hepatitt B reaktivering, inkludert dødelig fulminant hepatitt, har vært rapportert hos pasienter som får MabThera. De fleste av disse personene var også eksponert for cytotoxisk kjemoterapi. Screening av hepatitt B virus (HBV) bør utføres på alle pasienter før oppstart av MabThera-behandling. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre hensiktsmessige test-markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom skal ikke behandles med MabThera. Pasienter med positiv hepatitt B serologi (enten HBsAg eller HBcAb) skal konsultere en ekspert i leversykdommer før behandlingsoppstart og skal følges opp i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge mot hepatitt B reaktivering.

Svært sjeldne tilfeller av PML har blitt rapportert ved bruk av MabThera ved NHL etter markedsføring (se pkt. 4.8). Flertallet av pasientene hadde fått rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av et hematopoetisk stamcelle transplantat.

Tilfeller, inkludert dødsfall, av enteroviral meningoencefalitt er blitt rapportert hos pasienter behandlet med rituksimab.

Falsk negativ serologisk testing av infeksjoner

På grunn av risiko for falsk negativ serologisk testing av infeksjoner, bør alternative diagnostiske verktøy vurderes hos pasienter med symptomer som indikerer sjelden infeksjonssykdom f.eks. vestnilfeber eller nevroboreliose.

Immunisering

Sikkerheten av immunisering med levende virale vaksiner etter MabThera terapi er ikke undersøkt hos pasienter med NHL og vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales ikke. Pasienter som er behandlet med MabThera kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en ikke-randomisert studie hadde pasienter med residivert lavgradig NHL som fikk MabThera intravenøs formulering som monoterapi en lavere responsrate på vaksinasjon med "tetanus recall antigen" (16 % vs. 81 %) og "Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen" (4 % vs. 69 % vurdert som > 2 ganger økning i antistoff titer) sammenlignet med en frisk, ubehandlet kontrollgruppe.

Gjennomsnittlig titer av pre-terapeutisk antistoff overfor flere antigener (streptococcus pneumoniae, influenza A, kuma, røde hunder og vannkopper) ble opprettholdt i minst 6 måneder etter behandling med MabThera.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8). I tilfelle av en alvorlig hudreaksjon, og mistanke om sammenheng med MabThera, skal behandlingen seponeres permanent.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 7,02 mg polysorbat 80 i hvert 15 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På nåværende tidspunkt er det begrenset mengde data vedrørende mulige legemiddelinteraksjoner med MabThera.

Samtidig behandling med MabThera viste seg å ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til fludarabin eller cyklofosfamid. I tillegg var det tilsynelatende ingen effekt av fludarabin eller cyklofosfamid på farmakokinetikken til MabThera.

Pasienter med titere fra humant anti-mus antistoff (HAMA) eller antistoff mot legemiddel (ADA) kan få allergiske- eller overfølsomhetsreaksjoner ved behandling med andre diagnostiske eller terapeutiske monoklonale antistoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av den lange retensjonstiden til rituksimab hos pasienter med lavt antall B-celler, skal fertile kvinner bruke et sikkert antikonsepsjonsmiddel under behandling og opp til 12 måneder etter avsluttet behandling med MabThera.

Graviditet

Det er kjent at IgG immunoglobulin krysser placentabarrieren.

B-celle nivåer hos nyfødte barn etter maternell eksponering for MabThera er ikke undersøkt i kliniske studier. Det finnes ikke tilstrekkelige og kontrollerte data fra studier hos gravide kvinner, men forbigående nedsatt B-celle-nivå og lymfocytopeni er rapportert hos noen nyfødte hvor mor har fått MabThera under graviditeten. Lignende effekt har blitt sett i dyrestudier (se pkt. 5.3) På grunn av dette bør MabThera bare brukes under graviditet dersom fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet.

Amming

Begrensede data på utskillelse av rituksimab i morsmelk antyder svært lave rituksimabkonsentrasjoner i melken (relativ nyfødt dose er mindre enn 0,4 %). Få tilfeller av oppfølging av ammede nyfødte beskriver normal vekst og utvikling opp til 2 år. Uansett, siden disse data er begrensede og langtidsutfallene av ammede nyfødte forblir ukjent, anbefales ikke amming under behandling med rituksimab og optimalt sett, ikke i 6 måneder etter behandling med rituksimab.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen skadelige effekter av rituksimab eller rHuPH20 på reproduksjonsorganer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende MabTheras påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den farmakologiske aktiviteten og de hittil rapporterte bivirkningene antyder at MabThera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Informasjonen som gis i dette avsnittet gjelder bruk av MabThera innen onkologi. For informasjon knyttet til autoimmune indikasjoner, henvises det til preparatomtalen for MabThera intravenøs formulering.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I løpet av utviklingsprogrammet var sikkerhetsprofilen til MabThera subkutan formulering sammenlignbar med intravenøs formulering, med unntak av lokale hudreaksjoner. Lokale hudreaksjoner, inkludert reaksjoner på injeksjonsstedet var svært vanlige hos pasienter som fikk MabThera subkutan formulering. I fase III studien SABRINA (BO22334) ble lokale hudreaksjoner rapportert hos opptil 20 % av pasientene som fikk MabThera subkutan formulering. I gruppen som fikk MabThera subkutan var de vanligste lokale hudreaksjonene erytem (13 %), smerter på injeksjonsstedet (7 %) og ødem på injeksjonsstedet (4 %). Bivirkningene sett etter subkutan administrering var milde eller moderate, bortsett fra hos én pasient som rapporterte en lokal hudreaksjon av grad 3 (utslett på injeksjonsstedet) etter første subkutane MabThera administrering (syklus 2). I gruppen som fikk MabThera subkutan, var lokale hudreaksjoner av enhver grad mest vanlig under første subkutane syklus (syklus 2), etterfulgt av den andre og forekomsten ble redusert ved påfølgende injeksjoner.

Bivirkninger rapportert ved bruk av MabThera subkutan formulering

Risikoen for akutte, administrasjonsrelaterte reaksjoner forbundet med subkutan formulering av MabThera ble vurdert i to åpne studier hos pasienter med follikulært lymfom, under induksjon og vedlikehold (SABRINA/BO22334), og under kun vedlikehold (SparkThera/BP22333). I SABRINA studien ble alvorlig administrasjonsrelaterte reaksjoner (grad ≥ 3) rapportert hos to pasienter (2 %) etter administrering av MabThera subkutan formulering. Disse bivirkningene var grad 3 utslett på injeksjonsstedet og munntørhet.

I SparkThera studien ble det ikke rapportert noen alvorlige administrasjonsrelaterte reaksjoner.

Bivirkninger rapportert ved bruk av MabThera intravenøs formulering

Erfaring fra non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Den totale sikkerhetsprofilen for MabThera ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi er basert på data fra pasienter i kliniske studier og ved overvåkning etter markedsføring. Disse

pasientene ble behandlet med enten MabThera monoterapi (som induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling) eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkningene som ble observert hyppigst hos pasienter som fikk MabThera var infusjonsrelaterte reaksjoner som oppstod i løpet av den første infusjonen hos de fleste pasientene. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer går vesentlig ned ved etterfølgende infusjoner og er mindre enn 1 % etter åtte doser av MabThera.

Infeksiøse tilfeller (hovedsaklig bakterielle og virale) oppstod hos omtrent 30-55 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med NHL og hos 30-50 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med KLL.

De hyppigst rapporterte eller observerte alvorlige bivirkningene var:

- Infusjonsrelaterte reaksjoner (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom, tumorlysesyndrom), se pkt. 4.4.
- Infeksjoner, se pkt. 4.4.
- Kardiovaskulære lidelser, se pkt. 4.4.

Andre alvorlige bivirkninger som ble rapportert inkluderer hepatitt B reaktivering og PML (se pkt. 4.4)

Frekvensen av bivirkninger som er rapportert ved MabThera alene eller i kombinasjon med kjemoterapi er oppsummert i tabell 1. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger som bare er identifisert under overvåkning etter markedsføring, og hvor frekvensen ikke kunne beregnes, er listet under "ikke kjent", se fotnoter.

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller under overvåkning etter markedsføring hos pasienter med NHL og KLL behandlet med MabThera som monoterapi/vedlikeholdsbehandling eller i kombinasjon med kjemoterapi.

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	bakterie-infeksjoner, virus-infeksjoner, +bronkitt	sepsis, +pneumoni, +feberinfeksjon, +herpes zoster, +luftveisinfeksjon, soppinfeksjon, infeksjon av ukjent etiologi, +akutt bronkitt, +sinusitt, hepatitt B ¹		alvorlig virus-infeksjon ² , pneumocystis jirovecii-pneumoni	progressiv multifokal leukoencefalopati	enteroviral meningoencefalitt ^{2,3}
Sykdom i blod og lymfatiske organer	nøytropeni, leukopeni, +febril nøytropeni +trombocytopeni	anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulasjonsforstyrrelser, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, lymfadenopati		forbigående økning i serum IgM-nivåer ⁴	sent forekomme nde nøytropeni ⁴
Forstyrrelser i immunsystemet	infusjons-relaterte reaksjoner ⁵ , angioødem	hypersensitivitet		anafylakse	tumorlysesyndrom, cytokinfrigjøringssyndrom ⁵ , serumsyke	infusjonsrelatert, akutt, reversibel trombocytopeni ⁵

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetin- gede sykdommer		hyperglykemi, vekttap, perifert ødem, ansiktsødem, økt LDH, hypokalsemi				
Psykiatriske lidelser			depresjon, nervøsitet			
Nevrologiske sykdommer		parestesi, hypoestesi, agitasjon, insomnia, vasodilatasjon, svimmelhet, angst	dysgeusi		perifer nevropati, ansikts- lammelse ⁶	kranial nevropati, tap av andre sanser ⁶
Øyesykdomme- r		lakrimasjons- forstyrrelse, konjunktivitt			alvorlig synstap ⁶	
Sykdommer i øre og labyrint		tinnitus, øresmerter				hørselstap ⁶
Hjertesykdom- mer		+hjerteinfarkt ^{5 og 7} , arytmi, +atrieflimmer, takykardi, hjertesykdom	+venstre ventrikkelsvik- t, +supra- ventrikulær takykardi, + ventrikulær takykardi, +angina, +myokard ischemi, bradykardi	alvorlige hjerter- bivirkninger ^{5 og 7}	hjertesvikt ^{5 og 7}	
Karsykdomme- r		hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon			vaskulitt (hovedsakelig kutan), leuko- cytoklastisk vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorg- aner, thorax og mediastinum		bronkospasme ⁵ , respiratorisk sykdom, brystmerter, dyspné, økt hoste, rhinitt	astma, bronchiolitis obliterans, lungesykdom, hypoksi	interstitiell lunge- sykdom ⁸	respirasjons- svikt ⁵ ,	lungeinfiltra- sjon
Gastrointestina- le sykdommer	kvalme	oppkast, diaré, smerter i abdomen, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi, anoreksi, irritasjon i hals	utvidelse av abdomen		gastro- intestinal perforasjon ⁸	
Hud- og underhudssykdom- mer	pruritus, utslett, +alopesi	urtikaria, svette, nattesvette, +hudsykdom			alvorlig bulløs hudreaksjon, Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁸	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggsmerter, nakkesmerter, smerter				

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier					nyresvikt ⁵	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon stedet	feber, frysninger, asteni, hodepine	tumorsmerter, rødme, malaise, forkjølelses- syndrom, ⁺ fatigue (utmattelse), ⁺ skjelving, multiorgansvikt ⁵	smerter på infusjonsstede t			
Undersøkelser	lave IgG-nivåer					

For hver hendelse var frekvensen basert på reaksjoner av alle grader (fra mild til alvorlig), unntatt hendelser merket med "+" hvor frekvensen var basert kun på alvorlige ($\geq$ grad 3 NCI common toxicity criteria) reaksjoner. Kun den høyeste frekvensen observert i studiene er rapportert.

¹ inkluderer reaktivering av primærinfeksjoner; frekvens basert på R-FC regimet hos residiverende/refraktær KLL

² se også avsnitt infeksjon nedenfor

³ observert etter markedsføring

⁴ se også avsnitt hematologiske bivirkninger nedenfor

⁵ se også avsnitt infusjonsrelaterte bivirkninger nedenfor. Sjeldne dødelige tilfeller er rapportert

⁶ tegn og symptomer på kranial nevropati. Forekom ved varierende tidspunkt opptil flere måneder etter avsluttet MabThera terapi.

⁷ observert hovedsakelig hos pasienter med tidligere hjerteproblemer og/eller kardiotoxiske kjemoterapi og forekom oftest i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner

⁸ inkludert dødelige tilfeller

Følgende hendelser er også rapportert som bivirkninger i kliniske studier, imidlertid ble de rapportert med lik eller lavere insidens i MabThera-armene sammenlignet med kontrollarmene: hematotoksisitet, nøytropen infeksjon, urinveisinfeksjon, sensorisk forstyrrelse, pyreksi.

Tegn og symptomer som antyder en infusjonsrelatert reaksjon ble rapportert hos mer enn 50 % av pasientene i kliniske studier som involverte MabThera intravenøs formulering, og ble i hovedsak sett ved den første infusjonen, vanligvis i løpet av den første eller de to første timene. Disse symptomene bestod i hovedsak av feber, frysninger og stivhet. Andre symptomer inkluderte rødme, angioødem, bronkospasme, oppkast, kvalme, urtikaria/utslett, fatigue (utmattelse), hodepine, irritasjon i hals, rhinitt, pruritus, smerter, takykardi, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlysesyndrom. Alvorlig infusjonsrelaterte reaksjoner (som bronkospasme, hypotensjon) oppstod i opptil 12 % av tilfellene. Ytterligere reaksjoner som ble rapportert i noen av tilfellene var myokard infarkt, atrieflimmer og pulmonært ødem og akutt reversibel trombocytopeni. Forverring av eksisterende hjertesykdom som angina pectoris eller kongestiv hjertesvikt eller andre alvorlige hjertelidelser (hjertesvikt, myokardinfarkt, atrieflimmer) pulmonært ødem, multiorgansvikt, tumorlysesyndrom, cytokinfrigjøringssyndrom, nyresvikt og respirasjonssvikt ble rapportert med lavere eller ukjent frekvens. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer gikk vesentlig ned ved etterfølgende intravenøse infusjoner og er < 1 % av pasientene ved den åttende syklusen av MabThera (inneholdende) behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

MabThera induserer B-celle uttømming hos omtrent 70-80 % av pasientene, men var assosiert med reduserte serum immunoglobuliner hos kun et fåtall av pasientene.

Lokalisert candidainfeksjon og herpes zoster ble rapportert med høyere insidens i MabThera-armen i randomiserte studier. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos omtrent 4 % av pasientene behandlet med MabThera som monoterapi. Høyere frekvenser av infeksjoner totalt, inkludert grad 3 og 4 infeksjoner, ble observert under MabThera vedlikeholdsbehandling opptil 2 år sammenlignet med observasjon. Det var ingen kumulativ toksisitet med tanke på infeksjoner rapportert i løpet av en 2 års behandlingsperiode. I tillegg er andre alvorlige virusinfeksjoner, enten nye, reaktiverte eller forverrede hvor noen var dødelige, rapportert ved MabThera-behandling. Flertallet av pasientene har fått

MabThera i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Eksempler på slike alvorlige virusinfeksjoner er infeksjoner forårsaket av herpes virus (cytomegalovirus, varicella zoster virus og herpes simplex virus), JC virus (PML), enterovirus (meningoencefalitt) og hepatitt C virus (se pkt. 4.4). I kliniske studier er det også rapportert tilfeller av dødelig PML som har oppstått etter sykdomsprogresjon og rebehandling. Tilfeller av hepatitt B-reaktivering er rapportert, flertallet var hos pasienter som fikk MabThera i kombinasjon med cytotoxisk kjemoterapi. Progresjon av Kaposi sarkom er sett hos pasienter behandlet med MabThera som har eksisterende Kaposi sarkom. Disse tilfellene oppstod ved ikke godkjente indikasjoner, og flertallet av pasientene var hiv-positive.

Hematologiske bivirkninger

I kliniske studier der MabThera ble gitt i 4 uker, forekom hematologiske abnormaliteter hos en liten del av pasientene og var oftest milde og forbigående. Alvorlig (grad 3 og 4) nøytropeni ble rapportert hos 4,2 % av pasientene, alvorlig anemi ble rapportert hos 1,1 % av pasientene og alvorlig trombocytopeni ble rapportert hos 1,7 % av pasientene. Ved MabThera vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år ble leukopeni (5 % vs. 2 %, grad 3/4) og nøytropeni (10 % vs. 4 %, grad 3/4) rapportert med høyere frekvens sammenlignet med observasjon. Insidensen av trombocytopeni var lav (< 1 %, grad 3/4) og var ikke ulik i behandlingsarmene. I løpet av behandlingstiden i studier med MabThera i kombinasjon med kjemoterapi ble grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %) og nøytropeni (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %) vanligvis rapportert med høyere frekvens sammenlignet med kjemoterapi alene. De høyere insidensene av nøytropeni hos pasienter behandlet med MabThera og kjemoterapi var imidlertid ikke assosiert med en høyere insidens av infeksjoner og parasittære sykdommer sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene. Det ble ikke rapportert om forskjell i insidensen av anemi. Det ble rapportert om noen tilfeller av sent forekommende nøytropeni som oppstod mer enn fire uker etter den siste infusjonen av MabThera.

I studier av MabThera hos pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi ble det sett forbigående økninger i serum IgM nivåer etter behandlingsstart, noe som kan være assosiert med hyperviskositet og relaterte symptomer. Den forbigående IgM økningen gikk vanligvis tilbake til minst baseline nivå i løpet av 4 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I kliniske studier med MabThera som monoterapi ble kardiovaskulære bivirkninger rapportert hos 18,8 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hypotensjon og hypertensjon. Tilfeller av arrytmier grad 3 eller 4 (inkludert ventrikulær og supraventrikulær takykardi) og angina pectoris under infusjon ble rapportert. Under vedlikeholdsbehandling var insidensen av grad 3 til 4 hjertesykdommer sammenlignbar mellom pasienter behandlet med MabThera og observasjon. Hjertebivirkninger ble rapportert som alvorlige bivirkninger (inkludert atrieflimmer, myokard infarkt, venstre ventrikkelsvikt, myokard iskemi) hos 3 % av pasientene behandlet med MabThera sammenlignet med < 1 % av pasientene under observasjon. I studier som evaluerte MabThera i kombinasjon med kjemoterapi var insidensen av grad 3 og 4 hjertearytmier, i hovedsak supraventrikulære arrytmier som takykardi og atrieflimmer, høyere i R-CHOP gruppen (14 pasienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP gruppen (3 pasienter, 1,5 %). Alle disse arrytmiene oppstod i sammenheng med MabThera infusjonen eller var forbundet med predisponerte tilstander som feber, infeksjon, akutt hjerteinfarkt eller pre-eksisterende respiratorisk og kardiovaskulær sykdom. Det ble ikke observert noen forskjell mellom R-CHOP og CHOP gruppene i insidensen av andre grad 3 og 4 hjertesykdommer inkludert hjertesvikt, myokardsykdom og manifestasjoner av koronarsykdom.

Respirasjonssystemet

Tilfeller av interstitiell lungesykdom, enkelte med fatalt utfall, har blitt rapportert.

Nevrologiske lidelser

I løpet av behandlingsperioden (induksjons behandlingsfase bestående av R-CHOP for høyst åtte sykluser) opplevde 4 pasienter (2 %) som ble behandlet med R-CHOP, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboembolisk cerebrovaskulære hendelser i løpet av den første behandlingssyklusen. Det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene i insidensen av andre tromboemboliske

hendelser. I motsetning hadde tre pasienter (1,5 %) cerebrovaskulære hendelser i CHOP gruppen. Alle tilfellene oppstod i oppfølgingsperioden.

Tilfeller av posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) / reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er rapportert. Tegn og symptomer inkluderte synsforstyrrelser, hodepine, kramper og forandret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES/RPLS diagnose må bekreftes med bilder av hjernen. De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Det har blitt observert gastrointestinale perforasjoner, som i noen tilfeller medførte dødsfall, hos pasienter som fikk MabThera for behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL). I flertallet av disse tilfellene ble MabThera gitt sammen med kjemoterapi.

IgG-nivåer

I den kliniske studien som evaluerte MabThera vedlikeholdsbehandling ved residivert/refraktært follikulært lymfom, var median IgG-nivåer under nedre normalgrense (< 7g/l) etter induksjonsbehandling i både observasjons- og MabThera-gruppen. Median IgG-nivå økte senere i observasjonsgruppen og kom over nedre grense for normalverdier, men forble konstant i MabThera-gruppen. Andelen pasienter med IgG-nivåer under nedre normalgrense var rundt 60 % i MabThera-gruppen gjennom hele 2-årsperioden for behandling, mens den avtok i observasjonsgruppen (36 % etter 2 år).

Hud og underhudsykdommer:

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Pasientsubpopulasjoner - MabThera som monoterapi

Eldre (65 år og over):

Insidensen av bivirkninger av alle grader og av bivirkninger grad 3 eller 4 var lik hos eldre pasienter sammenlignet med yngre pasienter (under 65 år).

”Bulky” sykdom:

Det var en høyere insidens av grad 3 og 4 bivirkninger hos pasienter med ”bulky” sykdom enn hos pasienter uten ”bulky” sykdom (25,6 % vs. 15,4 %). Insidensen av bivirkninger av alle grader var lik i disse to gruppene.

Gjentatt behandling:

Prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved gjentatt behandling med ytterligere MabThera kurer, var lik med prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved oppstartsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger grad 3/4) .

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med høyere doser enn godkjent dose intravenøs MabThera formulering i kliniske studier hos mennesker. Den høyeste intravenøse dosen MabThera testet hittil i mennesker er 5000 mg (2250 g/m²), testet i en doseeskaleringsstudie hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi. Ingen sikkerhetsvarsler ut over de som er kjent ble identifisert.

Hvis pasienten får en overdose bør infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten bør overvåkes nøye.

Tre pasienter i MabThera subkutan formuleringstudien SABRINA (BO22334), fikk utilsiktet subkutan formulering administrert intravenøst opp til en maksimal dose på 2780 mg rituksimab, uten noen uheldig effekt.

Pasienter som opplever overdose eller medisineringsfeil bør overvåkes nøye.

Etter markedsføring er det rapportert om fem tilfeller av overdosering med MabThera. Tre tilfeller hadde ingen rapporterte alvorlige hendelser. De to alvorlige hendelsene som ble rapportert, var influensalignende symptomer med en dose på 1,8 g rituksimab og dødelig respirasjonssvikt med en dose på 2 g med rituksimab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistofflegemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FA01

MabThera subkutan formulering inneholder rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), et enzym som brukes til å øke spredning og absorpsjon av samtidig administrerte substanser når det gis subkutant.

Virkningsmekanisme

Rituksimab bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein som er lokalisert på pre-B og modne B-lymfocytter. Antigenet uttrykkes på > 95 % av alle B-celle non-Hodgkins lymfomer.

CD20 finnes på både normale og maligne B-celler, men ikke på hematopoetiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Dette antigen internaliseres ikke etter antistoffbinding og avgis ikke fra celleoverflaten. CD20 sirkulerer ikke i plasma som et fritt antigen og konkurrerer således ikke om antistoffbindingen.

Rituksimab's Fab-domene bindes til CD20-antigenet på B-lymfocytter og Fc-domenet kan rekruttere immune effektorfunksjoner til å mediere B-celle lysing. Mulige mekanismer for effektor-mediert celle lysing inkluderer komplementavhengig cellulær cytotoxicitet (CDC) som et resultat av C1q binding, og antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) mediert ved en eller flere Fc-reseptorer på overflaten av granulocytter, makrofager og NK-celler. Det er også vist at rituksimab bundet til CD20-antigenet på B-lymfocytter kan indusere celledød via apoptose.

Farmakodynamiske effekter

Antall perifere B-celler falt under normalverdi etter den første dosen med MabThera. Hos pasienter behandlet for hematologiske maligniteter begynte B-celle bedringen etter 6 måneder. B-cellenivåene var generelt normalisert innen 12 måneder etter avsluttet behandling, selv om det for noen pasienter kunne ta lengre tid (opp til en median bedringstid på 23 måneder etter induksjonsbehandling). Hos pasienter med revmatoid artritt ble det observert umiddelbar uttømming av B-celler i perifert blod etter to infusjoner med 1000 mg MabThera, gitt med 14 dagers mellomrom. Antall perifere B-celler i blod begynner å øke fra uke 24 og tegn på gjenopprettet normalpopulasjon er sett hos de fleste pasientene ved uke 40, enten MabThera ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av MabThera subkutan formulering ved non-Hodgkins lymfom

Klinisk effekt og sikkerhet av MabThera subkutan formulering ved non-Hodgkins lymfom er basert på data fra en klinisk fase III studie (SABRINA BO22334) hos pasienter med follikulært lymfom (FL) og en fase Ib dose-funn / dose-bekreftelse studie (SparkThera BP22333) hos pasienter med FL. Resultater fra studien BP22333 er presentert i pkt. 5.2.

Studie BO22334 (SABRINA)

En to-trinns fase III, internasjonal, multisenter, randomisert, kontrollert, åpen studie ble utført hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom, for å undersøke non-inferiority av den farmakokinetiske profilen, sammen med effekt og sikkerhet av MabThera subkutan formulering i kombinasjon med CHOP eller CVP versus MabThera intravenøs formulering i kombinasjon med CHOP eller CVP.

Hensikten med det første stadiumet var å fastslå hvilken rituksimab subkutan dose som resulterte i serum C_{trough} -nivå sammenlignbare med MabThera intravenøs formulering, når den ble gitt som en del av induksjonsbehandling hver 3. uke (se pkt. 5.2). Stadium I inkluderte tidligere ubehandlede pasienter (n=127) med CD20-positive, follikulære lymfomer (FL) grad 1, 2 eller 3a.

Målet med stadium II var å innhente ekstra effekt- og sikkerhetsdata for subkutan rituksimab sammenlignet med intravenøs rituksimab med 1400 mg subkutan dose etablert i stadium I. Tidligere ubehandlede pasienter med CD20-positive, follikulære lymfomer grad 1, 2 eller 3a (n=283) ble inkludert i stadium II.

Det generelle studiedesignet var identisk for begge stadier og pasientene ble randomisert inn i følgende to behandlingsgrupper:

- MabThera subkutan formulering (n=205): første syklus MabThera intravenøs formulering pluss 7 sykluser av MabThera subkutan formulering i kombinasjon med opptil 8 sykluser CHOP eller CVP kjemoterapi administrert hver 3. uke.
MabThera intravenøs formulering ble brukt ved standard dose på 375 mg/m² kroppsoverflate.
MabThera subkutan formulering ble gitt som en fast dose på 1400 mg.
Pasientene som oppnådde i det minste partiell respons (PR) ble inkludert i MabThera subkutan formulering vedlikeholdsbehandling én gang hver 8. uke i 24 måneder.
- MabThera intravenøs formulering (n=205): 8 sykluser med MabThera intravenøs formulering i kombinasjon med opptil 8 sykluser med CHOP eller CVP kjemoterapi administrert hver 3. uke.
MabThera intravenøs formulering ble brukt ved standard dose på 375 mg/m².
Pasientene som oppnådde i det minste PR ble inkludert i MabThera intravenøs formulering vedlikeholdsbehandling én gang hver 8. uke i 24 måneder.

De viktigste effektresultatene i den samlede analysen av 410 pasienter fra fase I og fase II i SABRINA-studien er vist i tabell 2.

Tabell 2 Effekresultater for SABRINA (BO22334) (i populasjonen der behandling var hensiktsmessig [ITT-populasjon])

		Samlet 1 og 2 n=410	
		Rituksimab intravenøs formulering (n=205)	Rituksimab subkutan formulering (n=205)
ORR^a	Punktestimat	84,9% (n=174)	84,4% (n=173)
	95% KI	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
CRR^a	Punktestimat	31,7% (n=65)	32,2% (n=66)
	95% KI	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
PFS^b	Andel med PFS-hendelse	34,6% (n=71)	31,7% (n=65)
	Hazard-ratio (95% KI)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR: total responsrate

CRR: komplett responsrate

PFS – Progresjonsfri overlevelse (proporsjon med hendelse, sykdomsprogresjon/tilbakefall eller død av en eller annen grunn)

^a – ved slutten av induksjonen

^b – ved tidspunkt for den endelige analysen (median oppfølging 58 måneder)

Utforskende analyser viste at responsrater blant undergrupper med hensyn til BSA, kjemoterapi og kjønn, ikke var særlig forskjellig fra ITT populasjonen.

Immunogenisitet

Data fra utviklingsprogrammet for MabThera subkutan formulering indikerer at dannelsen av anti-rituksimab antistoffer etter subkutan administrering er sammenlignbar med det som observeres etter intravenøs administrering. I SABRINA studien (BO22334) var forekomsten av behandlingsutløst/forhøyet anti-rituksimab antistoffer lav og tilsvarende den i den intravenøse og subkutane gruppene (henholdsvis 1,9 % vs. 2 %). Forekomsten av behandlingsutløst/forhøyet anti-rHuPH20 antistoffer var 8 % i den intravenøse -gruppen sammenlignet med 9 % i den subkutane gruppen og ingen av pasientene som testet positivt for anti-rHuPH20 antistoffer testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Den totale andelen av pasienter funnet å ha anti-rHuPH20 antistoffer holdt seg stort sett konstant i løpet av oppfølgingsperioden i begge kohorter. Den kliniske relevansen av utviklingen av anti-rituksimab antistoffer eller anti-rHuPH20 antistoffer etter behandling med MabThera subkutan formulering er ikke kjent.

Forekomsten av anti-rituksimab eller anti-rHuPH20 antistoffer hadde ingen åpenbar påvirkning på sikkerhet eller effekt.

Klinisk effekt og sikkerhet av MabThera konsentrat til infusjonsvæske ved non-Hodgkins lymfom

Follikulært lymfom

Oppstartbehandling, i kombinasjon med kjemoterapi

I en åpen, randomisert klinisk studie, ble 322 tidligere ubehandlede pasienter med follikulært lymfom randomisert til behandling med enten CVP kjemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opptil 2 mg på dag 1, og prednisolon 40 mg/m²/dag på dag 1-5) hver 3. uke i 8 sykluser, eller MabThera 375 mg/m² i kombinasjon med CVP (R-CVP). MabThera ble administrert på første

dag i hver behandlingssyklus. Til sammen 321 pasienter (162 R-CVP, 159 CVP) fikk behandling og inngikk i analysen for effekt. Median tid for oppfølging av pasientene var 53 måneder. R-CVP ga et signifikant bedre resultat enn CVP for det primære endepunkt, som var tid til behandlingssvikt (27 måneder vs. 6,6 måneder, $p < 0,0001$, log-rank test). Andelen pasienter med tumor-respons (CR, CRu, PR) var signifikant høyere ($p < 0,0001$ chi-kvadrat-test) i R-CVP gruppen (80,9 %) enn i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP forlenget signifikant tid til sykdomsprogresjon eller død sammenlignet med CVP, respektive 33,6 måneder og 14,7 måneder ($p < 0,0001$, log-rank test). Median responsvarighet var 37,7 måneder i R-CVP gruppen mens den var 13,5 måneder i CVP-gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test).

Differansen mellom behandlingsgruppene med hensyn på total overlevelse viste en signifikant klinisk differanse ($p=0,029$, log-rank test stratifisert etter senter): overlevelse ved 53 måneder var 80,9 % for pasienter i R-CVP gruppen sammenlignet med 71,1 % for pasienter i CVP gruppen.

Resultater fra tre andre randomiserte studier med MabThera i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer enn CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har også vist signifikant forbedring i responsrate, tidsavhengige parametere og for total overlevelse. Nøkkelresultater fra alle fire studiene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 Oppsummering av nøkkelresultater fra fire randomiserte fase III studier som evaluerer nytteverdien av MabThera i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved follikulært lymfom

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

EFS – hendelsesfri overlevelse

TTP – tid til progresjon eller død

PFS – progresjonsfri overlevelse

TTF – tid til behandlingssvikt

OS-rater – overlevelsesser ved analysetidspunktet

Vedlikeholdsbehandling

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

I en prospektiv, åpen, internasjonal, multisenter fase III studie, mottok 1193 pasienter med tidligere ubehandlet, utbredt follikulært lymfom induksjonsbehandling med R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) eller R-FCM (n = 44), iht. studielegens valg. Totalt 1078 pasienter responderte på induksjonsbehandlingen, hvorav 1018 ble randomisert til MabThera vedlikeholdsbehandling (n = 505) eller observasjon (n = 513). De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til sykdomsstatus og andre karakteristika ved studiestart. MabThera vedlikeholdsbehandling besto av én

MabThera-infusjon på 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt én gang hver 2. måned inntil sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år.

Den forhåndsspesifiserte primære analysen ble utført ved en median observasjonstid på 25 måneder fra randomisering. Sammenlignet med observasjon alene ga vedlikeholdsbehandling med MabThera en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av det primære endepunktet, utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), hos pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom (tabell 4).

Også for de sekundære endepunktene i den primære analysen, "event-free survival" (EFS), tid til neste anti-lymfombehandling ("time to next anti-lymphoma treatment –TNLT"), tid til neste kjemoterapi (TNCT) og total responsrate (ORR) ble det funnet signifikant nytte av vedlikeholdsbehandling med MabThera (tabell 4).

Data fra utvidet oppfølging av pasienter i studien (median oppfølging 9 år) bekreftet langtidsnyttene med MabThera vedlikeholdsbehandling når det gjelder PFS, EFS, TNLT og TNCT (tabell 4).

Tabell 4 Oversikt over effektresultater for vedlikeholdsbehandling med MabThera vs. observasjon ved den protokoll-definerte primære analysen og etter 9 års median oppfølging (endelig analyse)

	Primær analyse (median FU: 25 måneder)		Endelig analyse (median FU: 9,0 år)	
	Observasjon n=513	MabThera n=505	Observasjon n=513	MabThera n=505
Primær effekt				
Progresjonsfri overlevelse (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-verdi	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
risikoreduksjon	50 %		39 %	
Sekundær effekt				
Total overlevelse (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-verdi	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95 % KI)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risikoreduksjon	11 %		-6 %	
Hendelsesfri overlevelse (median)	38 måneder	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-verdi	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
risikoreduksjon	46 %		36 %	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 years	NR
log-rank p-verdi	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (95 % KI)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
risikoreduksjon	39 %		34 %	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-verdi	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95 % KI)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
risikoreduksjon	40 %		39 %	
Total responsrate*	55 %	74 %	61 %	79 %
chi-kvadrat-test p-verdi	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (95 % KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Fullstendig respons (CR/CRu)-rate*	48 %	67 %	53 %	72 %
chi-kvadrat-test p-verdi	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (95 % KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* ved slutten av vedlikehold/observasjon, endelige analyseresultater basert på median oppfølging på 73 måneder.

FU: oppfølging (follow-up), NR: ikke nådd ved tidspunkt for klinisk cut-off (not reached), TNCT: tid til neste kjemoterapibehandling (time to next chemotherapy treatment), TNLT: tid til neste anti-lymfombehandling (time to next anti lymphoma treatment).

MabThera vedlikeholdsbehandling ga konsistent nytte i alle de forhåndsdefinerte testede undergruppene: kjønn (mann, kvinne), alder (< 60 år, ≥ 60 år), FLIPI score (<=1, 2 eller ≥3), induksjonsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) og uavhengig av grad av respons ved induksjonsbehandlingen (CR, CRu eller PR). Undersøkende analyser av nytten av vedlikeholdsbehandling viste en mindre uttalt effekt hos eldre pasienter (> 70 år), imidlertid var antall deltagende i denne studien få.

Residivert/refraktært follikulært lymfom

I en prospektiv, åpen, internasjonal multisenter fase III studie ble 465 pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom i første omgang randomisert til induksjonsterapi med enten CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera pluss CHOP (R-CHOP; n=234). De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på karakteristikk og sykdomsstatus ved baseline. Totalt 334 pasienter som oppnådde komplett eller partiell remisjon etter induksjonsterapi ble i neste omgang randomisert til MabThera vedlikeholdsbehandling (n=167) eller observasjon (n = 167). Vedlikeholdsbehandling med MabThera besto av en enkelt infusjon MabThera 375 mg/m² kroppsoverflateareal hver 3. måned til sykdomsprogresjon, eller i en maksimumsperiode på 2 år.

Den endelige effektanalysen inkluderer alle pasienter randomisert i begge faser av studien. Etter en median observasjonsperiode på 31 måneder for pasienter randomisert i induksjonsfasen, forbedret R-CHOP signifikant utfallet hos pasienter med residivert/refraktært follikulært lymfom sammenlignet med CHOP (se tabell 5).

Tabell 5 Induksjonsfase: Oversikt over effektresultater for CHOP versus R-CHOP (median observasjonsperiode 31 måneder)

	CHOP	R-CHOP	p-verdi	Risikoreduksjon ¹⁾
Primære endepunkt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	n.a.
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	n.a.
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	n.a.

¹⁾ Estimaten ble kalkulert med hazard ratio

²⁾ Siste tumorrespons vurdert av utprøver. Den “primære” statistiske testen for “respons” var trendanalyse av CR versus PR versus ikke-respons (p < 0,0001).

Forkortelser: NA, not available/ikke tilgjengelig; ORR, overall response rate/total responsrate; CR, complete response/komplett respons; PR, partial response/partiell respons.

For pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsfasen i studien, var median observasjonstid 28 måneder fra randomisering. Vedlikeholdsbehandling med MabThera ga en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i parameter for primært endepunkt, PFS (tid fra vedlikeholdsbehandling til residiv, sykdomsprogresjon eller død) sammenlignet med observasjon alene (p < 0,0001 log-rank test). Median PFS var 42,2 måneder i MabThera-gruppen sammenlignet med 14,3 måneder i observasjonsgruppen. Ved bruk av cox regresjonsanalyse, ble risiko for opplevd progressiv sykdom eller død redusert med 61 % med MabThera vedlikeholdsbehandling sammenlignet med observasjon (95 % KI; 45 % - 72 %). Kaplan-Meier estimert progresjonsfrie rater ved 12 måneder var 78 % i MabThera vedlikeholdsgruppen versus 57 % i observasjonsgruppen. En analyse av total overlevelse bekreftet den signifikante nytteverdien av MabThera vedlikehold framfor observasjon (p = 0,0039 log-rank test). MabThera vedlikeholdsbehandling reduserte risiko for død med 56 % (95 % KI; 22 % - 75 %).

Tabell 6 Vedlikeholdsfase: Oversikt over effektresultater for MabThera versus observasjon (median observasjonstid 28 måneder)

Effekt parametere	Kaplan-Meier estimat av median tid til hendelse (måneder)			Risiko reduksjon
	Observasjon (n=167)	MabThera (n=167)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Total overlevelse (OS)	NR	NR	0,0039	56 %
Tid til ny lymfombehandling	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Sykdomsfri overlevelse ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Subgruppeanalyser				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: not reached/ikke nådd; ^a: kun relevant for pasienter med komplett remisjon

Nytteverdien av MabThera vedlikeholdsbehandling ble bekreftet i alle subgruppeanalysene, uavhengig av induksjonsregime (CHOP eller R-CHOP) eller kvalitet på respons ved induksjonsterapi (komplett eller partiell remisjon) (tabell 6). MabThera vedlikeholdsbehandling ga en signifikant forlengelse av median PFS både hos pasienter som responderte på induksjonsbehandling med CHOP (median PFS 37,5 måneder versus 11,6 måneder, $p < 0,0001$) og de som responderte på R-CHOP induksjon (median PFS 51,9 måneder versus 22,1 måneder, $p < 0,0071$). Selv om subgruppene var små, ga MabThera vedlikeholdsbehandling en signifikant nytte i form av total overlevelse hos pasienter som responderte på CHOP og hos pasienter som responderte på R-CHOP, men en lengre oppfølgingsperiode er nødvendig for å bekrefte denne observasjonen.

Diffust, storcellet B-celle non-Hodgkins lymfom

I en randomisert, åpen studie fikk totalt 399 tidligere ubehandlede eldre pasienter (alder 60 til 80 år) med diffust storcellet B-celle lymfom standard CHOP kjemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opp til maksimum 2 mg på dag 1, og prednisone 40 mg/m²/dag på dagene 1-5) hver 3. uke i åtte sykluser, eller MabThera 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). MabThera ble administrert på første dag av behandlingssyklus.

Effektanalysen ved studieslutt inkluderte alle randomiserte pasienter (197 CHOP, 202 R-CHOP), og hadde en median oppfølgningstid på ca. 31 måneder. De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på sykdomskaraktistikker og sykdomsstatus ved studiestart. Sluttanalysen bekreftet at R-CHOP behandling var forbundet med en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av hendelses-fri overlevelse (det primære effektparameter, hvor hendelser var dødsfall, residiv eller progresjon av lymfomer, eller iverksettelse av ny anti-lymfom behandling) ($p=0,0001$) Kaplan Meier estimater for gjennomsnittlig varighet av hendelsesfri overlevelse var 35 måneder i R-CHOP armen sammenlignet med 13 måneder i CHOP-armen, hvilket representerer en risikoreduksjon på 41 %. Ved 24 måneder var estimatene for total overlevelse 68,2 % i R-CHOP armen sammenlignet med 57,4 % i CHOP-armen. En påfølgende analyse av varighet for total overlevelse, utført etter en gjennomsnittlig

oppfølgingstid på 60 måneder, bekreftet at behandling med R-CHOP var bedre enn behandling med CHOP ($p=0,0071$), med en risikoreduksjon på 32 %.

Analyse av alle sekundære parametere (responsrater, progresjonsfri overlevelse, sykdomsfri overlevelse, responsvarighet) verifiserte behandlingseffekten av R-CHOP sammenlignet med CHOP. Fullstendig responsrate etter 8 sykluser var 76,2 % i R-CHOP gruppen og 62,4 % i CHOP gruppen ($p=0,0028$). Risiko for sykdomsprogresjon ble redusert med 46 % og risiko for residiv med 51 %. I alle pasientundergrupper (kjønn, alder, aldersjustert IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, β_2 mikroglobulin, LDH, albumin, B-symptomer, "bulky" sykdom, ekstranodale knuter, benmargsinvolvering) var risiko rater for hendelsesfri overlevelse og total overlevelse (R-CHOP sammenlignet med CHOP) mindre enn henholdsvis 0,83 og 0,95. R-CHOP ble forbundet med bedre resultat både for høyrisiko og lavrisiko pasienter i henhold til aldersjustert IPI.

Kliniske laboratoriefunn

Av 67 pasienter som ble vurdert for HAMA ble det ikke observert utvikling av antistoff. Av 356 pasienter som ble vurdert for ADA, var 1,1 % (4 pasienter) positive.

Pediatrisk populasjon

De europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rituksimab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved follikulært lymfom. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til rituksimab etter administrering av en enkeltdose MabThera subkutan 375 mg/m², 625 mg/m² og 800 mg/m² ble sammenlignet med MabThera intravenøs 375 mg/m² hos pasienter med follikulært lymfom (FL). Etter subkutan administrering er absorpsjonen av rituksimab treg, og oppnådde maksimal konsentrasjon ca. 3 dager etter administrering. Basert på popPK-analyse ble absolutt biotilgjengelighet estimert til 64,6 %. Rituksimab-eksponering økte proporsjonalt med dosen i doseringsområdet 375 mg/m² til 800 mg/m² subkutan. Farmakokinetiske parametere som clearance, distribusjonsvolum og halveringstid var sammenlignbare for begge formuleringer.

Studie BP22333 (SparkThera)

En to-trinns fase Ib studie for å undersøke farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse av MabThera subkutan formulering hos pasienter med FL som en del av vedlikeholdsbehandling.

I stadium II ble MabThera subkutan formulering ved en fast dose på 1400 mg gitt som subkutan injeksjon under vedlikeholdsbehandling, etter minst én syklus av MabThera intravenøs formulering til FL-pasienter som tidligere hadde respondert på MabThera intravenøs formulering i induksjon.

Sammenligning av anslått median C_{max} verdier for MabThera subkutan formulering og intravenøs formulering er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Studie BP22333 (SparkThera): Absorpsjon – Farmakokinetiske parametere av MabThera subkutan sammenlignet med MabThera intravenøst

	MabThera subkutan	MabThera intravenøst
Anslått median $C_{\max}$ (q2m) mikrog/ml	201	209
Anslått median $C_{\max}$ (q3m) mikrog/ml	189	184

Median for $t_{\max}$ ved MabThera subkutan formulering var ca. 3 dager som er sammenlignbar med $t_{\max}$ ved intravenøs formulering oppnådd ved eller nærme infusjonsslutt.

Studie BO22334 (SABRINA)

MabThera subkutan formulering ved en fast dose på 1400 mg ble administrert subkutan i 6 sykluser under induksjon ved tre-ukers intervaller, etter den første syklusen av MabThera intravenøs formulering på tidligere ubehandlede FL-pasienter i kombinasjon med kjemoterapi. Serum rituksimab $C_{\max}$ ved syklus 7 var lik for de to behandlingsgruppene, med geometrisk gjennomsnitt (CV %)-verdier på henholdsvis 250,63 (19,01) mikrog/ml og 236,82 (29,41) mikrog/ml for intravenøse og subkutane formuleringer, med resulterende geometriske gjennomsnittlig ratio på ($C_{\max, \text{s.c.}}/C_{\max, \text{i.v.}}$) på 0,941 (90 % KI: 0,872, 1,015).

Distribusjon/Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnitt C_{trough} og geometrisk gjennomsnitt AUC_{τ} fra BP22333 og BO22334 studiene er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Distribusjon/Eliminasjon - Farmakokinetiske parametere for MabThera subkutan sammenlignet med MabThera intravenøst

Studie BP22333 (SparkThera)				
	Geometrisk gjennomsnitt C_{trough} (q2m) mikrog/ml	Geometrisk gjennomsnitt C_{trough} (q3m) mikrog/ml	Geometrisk gjennomsnitt AUC_{τ} syklus 2 (q2m) mikrog.dag/ml	Geometrisk gjennomsnitt AUC_{τ} syklus 2 (q3m) mikrog.dag/ml
MabThera subkutan formulering	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenøs formulering	25,9	10,9	4012	3947
Studie BO22334 (SABRINA)				
	Geometrisk gjennomsnitt C_{trough} verdier ved pre-dose syklus 8 mikrog/ml		Geometric gjennomsnitt AUC verdier ved pre-dose syklus 7 mikrog.dag/ml	
MabThera subkutan formulering	134,6		3778	
MabThera intravenøs formulering	83,1		2734	

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 399 follikulært lymfom-pasienter som fikk subkutan og/eller intravenøs MabThera, én eller flere infusjoner av MabThera monoterapi eller i kombinasjon

med kjemoterapi, var populasjonsestimatene for uspesifikk "clearance" (CL_1), initiale spesifikk "clearance" (CL_2) sannsynligvis påvirket av B-celler eller tumorbyrde, og sentralt distribusjonsvolum henholdsvis 0,200 l/dag, 0,398 l/dag og 4,54 l. Estimert median terminal halveringstid for MabThera subkutan formulering var 34 dager (variasjon 18,9 til 87,1 dager). Datasettet for analysen inneholdt 8163 kvantifiserbare prøver fra 399 pasienter som fikk administrert s.c. og/eller i.v. rituksimab i studien BO22334.

Spesielle populasjoner

I den kliniske studien BO22334, ble det observert en effekt mellom kroppsstørrelse og eksponeringsraten rapportert i syklus 7 mellom rituksimab subkutan formulering på 1400 mg gitt hver 3. uke og rituksimab intravenøs formulering på 375 mg/m² gitt hver 3. uke med C_{trough} ratio på 2,29, 1,31, og 1,41 hos pasienter med henholdsvis lav, medium og høy BSA (lav BSA $\leq 1,70$ m², $1,70$ m² < medium BSA < $1,90$ m², høy BSA $\geq 1,90$ m²). Den korresponderende AUC τ ratio var 1,66, 1,17 og 1,32.

Det var ingen tegn på klinisk relevante avhengigheter av rituksimab farmakokinetikk på alder og kjønn.

Anti-rituksimab antistoffer ble kun påvist hos 22 pasienter og resulterte ikke i noen klinisk relevant økning i steady-state clearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rituksimab er vist å ha høy spesifisitet til CD20 antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier hos cynomolgus aper har ikke vist andre effekter enn den forventede farmakologiske uttømming av B-celler i perifert blod og lymfevev.

Utviklingstoksisitetsstudier er gjennomført i cynomolgus aper i doser på opptil 100 mg/kg (behandling på gestasjonsdag 20-50) og har ikke vist tegn til toksisitet for fosteret på grunn av rituksimab. Det ble imidlertid observert doseavhengig farmakologisk uttømming av B-celler i lymfoide organer hos fostrene, som vedvarte postnalt og var forbundet med en reduksjon i IgG-nivå hos de berørte nyfødte dyrene. Antall B-celler hos disse dyrene ble normalisert innen 6 måneder etter fødsel og svekket ikke reaksjonen på immunisering.

Standardtester for å undersøke mutagenisiteten er ikke utført, ettersom slike tester ikke er relevante for dette molekylet. Det er ikke gjennomført langtidsstudier på dyr for å fastslå det mutagene potensialet til rituksimab.

Det er ikke utført spesifikke studier for å fastslå effekten av rituksimab eller rHuPH20 på fertilitet. I generelle toksisitetsstudier i cynomolgus aper ble ingen skadelige effekter på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner observert. I tillegg ble ingen effekt på sædkvalitet vist for rHuPH20.

I embryoføtale utviklingsstudier i mus, forårsaket rHuPH20 redusert fostervekst og implantasjonstap ved systemisk eksponering som tilsvarer høyere terapeutisk eksponering hos mennesker. Det er ingen bevis for dysmorfogenese (dvs. teratogenese) som følge av systemisk eksponering for rHuPH20.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

Metionin

Polysorbat 80 (E 433)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom MabThera subkutan formulering og polypropylen eller polykarbonat sprøytemateriale eller overførings- og injeksjonskanyler i rustfritt stål og polyetylen «Luer cone» propper.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter anbrudd

Så snart den er overført fra hetteglass til sprøyte er MabThera subkutan oppløsning fysikalsk og kjemisk stabil i 48 timer ved 2 °C – 8 °C og deretter 8 timer ved 30 °C i diffust dagslys.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart bør tilberedningen foregå under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Oppbevaringstid og -betingelser før anvendelse er brukerens eget ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter første anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass (type I) med butylengummipropp, med aluminiumsforsegling og et rosa plast «flipp-off» lokk inneholdende 1400 mg/11,7 ml rituksimab.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MabThera leveres i sterile, pyrogenfrie hetteglass uten konserveringsmiddel til engangsbruk. Bruk steril kanyler og sprøyte for å tilberede MabThera. En avtagbar klistre-etikett, som spesifiserer styrke, administrasjonsvei og indikasjon, er inkludert på hetteglassene. Denne klistre-etiketten skal fjernes fra hetteglasset og settes på sprøyten før administrasjon. Følgende punkter bør overholdes nøye når det gjelder bruk og destruksjon av sprøyter og andre skarpe gjenstander til medisinsk bruk:

- Kanyler og sprøyter bør aldri gjenbrukes
- Kast alle brukte kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander (som er beregnet for skarpe gjenstander og som kan kastes direkte).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/067/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juni 1998
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 120 mg rituksimab.

Hvert hetteglass inneholder 1600 mg/13,4 ml rituksimab.

Rituksimab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff fremstilt ved hjelp av genteknologi, som består av et glykosylert immunglobulin med humane IgG1 konstante regioner og murine lett-kjede og tung-kjede variable regionsekvenser. Antistoffet er produsert fra en mammalsk cellesuspensjonskultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) og renses ved affinitetskromatografi og ionebytte, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig oppløsning med pH på 5,2-5,8 og osmolalitet på 300-400 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

MabThera i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for voksne pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Det foreligger kun begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet hos pasienter som tidligere er behandlet med monoklonale antistoffer inkludert MabThera, og hos pasienter refraktære overfor tidligere behandling med MabThera pluss kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MabThera bør administreres under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell og på en avdeling med fullt gjenopplivningssutstyr umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Premedisinering bestående av et antipyretikum og et antihistamin, f.eks. paracetamol og difenhydramin, bør alltid gis før hver administrering av MabThera.

Premedisinering med glukokortikoider bør vurderes dersom MabThera ikke gis i kombinasjon med glukokortikoidholdig kjemoterapi.

Dosering

Anbefalt dose av MabThera subkutan formulering brukt til voksne pasienter er en subkutan injeksjon med en fast dose på 1600 mg, uavhengig av pasientens kroppsoverflate.

Før oppstart med MabThera subkutane injeksjoner må alle pasienter på forhånd få en full dose intravenøs infusjon av MabThera, ved å bruke MabThera intravenøs formulering (se pkt. 4.4).

Dersom pasienter ikke var i stand til å motta én hel MabThera intravenøs infusjonsdose før byttet, bør de fortsette med de påfølgende sykluser med MabThera intravenøs formulering helt til en fullstendig intravenøs dose er administrert uten problemer.

Bytte til subkutan formulering kan derfor kun forekomme ved 2. eller senere behandlingssykluser.

Det er viktig å kontrollere legemidlets merking for å sikre at den riktige formuleringen (intravenøs eller subkutan formulering) og styrken blir gitt til pasienten, som foreskrevet.

MabThera subkutan formulering er ikke ment til intravenøs administrering og må kun gis via subkutan injeksjon. Styrken på 1600 mg er bare beregnet til subkutan bruk ved KLL.

Det anbefales profylakse med tilstrekkelig hydrering og administrasjon av et preparat som hemmer urinsyreproduksjonen i 48 timer før terapistart for KLL-pasienter for å redusere risikoen for tumorlysesyndrom. For KLL-pasienter som har lymfocytall $> 25 \times 10^9/l$ er det anbefalt å administrere prednison/prednisolon 100 mg intravenøst kort tid før administrasjon av MabThera for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av akutte infusjonsreaksjoner og/eller cytokinfrigjøringsyndrom.

Den anbefalte doseringen av MabThera i kombinasjon med kjemoterapi for tidligere ubehandlede og residiverende/refraktære pasienter er 375 mg/m^2 kroppsoverflate administrert på dag 0 av første behandlingssyklus med MabThera intravenøs formulering, deretter en fast dose på 1600 mg MabThera subkutan formulering per syklus, injisert på dag 1 for hver påfølgende syklus (i totalt 6 sykluser). Kjemoterapien bør gis etter administrasjonen av MabThera.

Dosejustering under behandlingen

Dosejustering anbefales ikke for MabThera. Når MabThera gis i kombinasjon med kjemoterapi, bør standard dosereduksjon anvendes for de kjemoterapeutiske legemidlene (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av MabThera hos barn under 18 års alder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (i alderen over 65 år).

Administrasjonsmåte

Subkutane injeksjoner

MabThera 1600 mg subkutan formulering skal kun gis som subkutan injeksjon, over ca. 7 minutter. Injeksjonskanylen må kun festes til sprøyten umiddelbart før administrering for å unngå potensiell tilstopping av kanylen.

MabThera subkutan formulering bør injiseres subkutan i bukveggen og aldri på områder hvor huden er rød, har blåmerker, er øm, hard eller områder hvor det er føflekker eller arr.

Det foreligger ingen data vedrørende å utføre injeksjonen på andre områder av kroppen, og derfor bør injeksjoner være begrenset til bukveggen.

Under behandlingstiden med MabThera subkutan formulering bør andre legemidler til subkutan administrering fortrinnsvis utføres på andre områder.

Dersom en injeksjon blir avbrutt, kan den fortsette på samme sted, eller hvis det er hensiktsmessig, kan den fullføres på et annet område.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor murine proteiner, hyaluronidase eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Pasienter med en alvorlig immunsviktilstand.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Informasjonen som gis i pkt. 4.4 gjelder bruk av MabThera subkutan formulering ved den godkjente indikasjonen *Behandling av non-Hodgkins lymfom* (styrken 1400 mg) og *Behandling av kronisk lymfatisk leukemi* (styrken 1600 mg). For informasjon knyttet til andre indikasjoner henvises det til preparatomtalen for MabThera intravenøs formulering.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Bruk av MabThera kan være forbundet med en økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter må overvåkes med regelmessige intervaller for nye eller forverrede nevrologiske symptomer eller tegn som kan være forenlig med PML. Hvis PML mistenkes, bør videre dosering utsettes til PML er utelukket. Legen bør undersøke pasienten for å avgjøre om symptomene er tegn på nevrologisk dysfunksjon, og dersom dette er tilfellet, om disse symptomene kan tyde på PML. Konsultasjon hos en nevrolog skal vurderes hvis klinisk indisert.

Dersom det er noen som helst tvil, bør videre undersøkelser vurderes, inkludert MR, fortrinnsvis med kontrastvæske (CSF), testing av cerebrospinalvæske for DNA av JC-virus og gjentatt nevrologisk evaluering.

Legen bør særlig være oppmerksom på symptomer på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske symptomer). Pasienter bør også rådes til å informere partneren eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan legge merke til symptomer som pasienten ikke er klar over.

Hvis en pasient utvikler PML, må MabThera seponeres permanent.

Når immunsystemet er gjenopprettet hos immunkompromitterte pasienter med PML, er stabilisering og forbedret utfall sett. Det er fortsatt ukjent om tidlig påvisning av PML og seponering av MabThera kan føre til samme stabilisering og forbedret resultat.

Infusjon/administrasjonsrelaterte reaksjoner

MabThera er forbundet med infusjon/administrasjonsrelaterte reaksjoner, som kan være relatert til frigjøring av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Cytokinfrigjøringssyndrom («cytokine release syndrom») kan være klinisk umulig å skille fra akutte overfølsomhetsreaksjoner.

Dette settet med reaksjoner som inkluderer cytokinfrigjøringssyndrom, tumorlysesyndrom og anafylaktiske- og overfølsomhetsreaksjoner er beskrevet nedenfor. De er ikke spesifikt relatert til bruksmåten for MabThera og kan observeres med begge formuleringer.

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner med dødelig utgang er rapportert etter markedsføring ved bruk av MabThera intravenøs formulering, med reaksjoner som oppsto fra 30 minutter til 2 timer etter

oppstart av den første MabThera intravenøse infusjonen. De var kjennetegnet av lungekomplikasjoner, og inkluderte i noen tilfeller rask tumorlyse og tegn på tumorlysesyndrom, i tillegg til feber, frysninger, skjelvinger, hypotensjon, urtikaria, angioødem og andre symptomer (se pkt. 4.8).

Alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom er karakterisert ved uttalt dyspné, ofte sammen med bronkospasme og hypoksi, i tillegg til feber, frysninger, skjelvinger, urtikaria og angioødem. Syndromet kan være assosiert med noen elementer av tumorlysesyndrom slik som hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi, akutt nyresvikt, forhøyet laktatdehydrogenase (LDH) og akutt respirasjonssvikt og død. Den akutte respirasjonssvikten ledsages av f.eks interstitiell lungeinfiltrasjon eller lungeødem, som kan ses på røntgenbilde av brystet. Syndromet manifesteres ofte innen én til to timer etter oppstart av første infusjon. Pasienter med tidligere nedsatt lungekapasitet eller med infiltrasjon av tumor i lungene kan ha dårligere prognose og må behandles med forsiktighet. Infusjonen skal stoppes umiddelbart hos pasienter som utvikler alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom (se pkt. 4.2), og omfattende symptomatisk behandling må igangsettes. Da innledende bedring i kliniske symptomer kan følges av tilbakeslag, bør disse pasientene monitoreres nøye inntil tumorlysesyndrom og infiltrasjon av lungene er gått tilbake eller er utelukket. Videre behandling av pasientene etter fullstendig restitusjon har sjelden ført til gjentatt cytokinfrigjøringsyndrom.

Pasienter med stor tumormasse eller høyt antall ($\geq 25 \times 10^9/l$) sirkulerende maligne celler, slik som pasienter med KLL, skal behandles med meget stor forsiktighet da de kan ha høyere risiko for å utvikle særlig alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom. Disse pasientene må følges veldig nøye under hele første infusjon. Redusert infusjonshastighet for første infusjon eller deling av dosen over to dager i den første syklusen og følgende sykluser bør vurderes hos disse pasientene hvis lymfocytt-tellingen fortsatt er $> 25 \times 10^9/l$.

Anafylaktiske eller andre overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter ved intravenøs administrering av proteiner. I motsetning til cytokinfrigjøringsyndrom, er det typisk for virkelige overfølsomhetsreaksjoner at de opptrer minutter etter oppstart av infusjon. Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, som f.eks. adrenalin, antihistaminer og glukokortikoider, skal finnes tilgjengelig for umiddelbar bruk i tilfelle en allergisk reaksjon inntreffer under administrering av MabThera. Klinisk manifestasjon av anafylaksi kan synes lik klinisk manifestasjon av cytokinfrigjøringsyndrom (beskrevet ovenfor). Reaksjoner som følge av overfølsomhet er mindre hyppig enn reaksjoner knyttet til frigjøring av cytokiner.

Ytterligere bivirkninger rapportert i noen tilfeller var hjerteinfarkt, atrieflimmer, lungeødem og akutt reversibel trombocytopeni.

Ettersom hypotensjon kan forekomme under infusjon av MabThera, bør det overveies å avbryte behandlingen med antihypertensive legemidler 12 timer før MabThera gis.

Infusjonsrelaterte bivirkninger uansett type har blitt observert hos 77 % av pasienter behandlet med MabThera intravenøs formulering (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom sammen med hypotensjon og bronkospasme hos 10 % av pasientene), se pkt. 4.8. Disse symptomene er vanligvis reversible når infusjon av MabThera avbrytes, og det administreres et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilerende midler og glukokortikoider ved behov. For alvorlige reaksjoner se beskrivelse av cytokinfrigjøringsyndrom ovenfor.

Administrasjonsrelaterte reaksjoner har vært observert hos opptil 50 % av pasienter behandlet med MabThera subkutan formulering i kliniske studier. Reaksjonene som oppstod innen 24 timer etter subkutan injeksjon besto hovedsakelig av erytem pruritus, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet som smerter, hevelse og rødhet, og var generelt av mild eller moderat (grad 1 eller 2) og forbigående natur (se pkt. 4.8).

Lokale hudreaksjoner var svært vanlige hos pasienter som fikk MabThera subkutan i kliniske studier. Symptomer inkluderte smerter, hevelse, indurasjon, blødning, erytem, kløe og utslett (se pkt. 4.8). Noen lokale hudreaksjoner oppsto etter mer enn 24 timer etter MabThera subkutan administrering. De

fleste lokale hudreaksjonene sett etter administrering av MabThera subkutan formulering var milde eller moderate og gikk tilbake uten noen spesiell behandling.

Før oppstart med MabThera subkutane injeksjoner, må alle pasienter på forhånd ha fått en full dose MabThera ved intravenøs infusjon, ved bruk av MabThera intravenøs formulering. Høyest risiko for å oppleve en administrasjonsrelatert reaksjon er generelt observert ved syklus én. Ved å begynne behandlingen med MabThera intravenøs infusjon vil dette kunne gi en bedre håndtering av administrasjonsreaksjoner ved å bremse eller stoppe den intravenøse infusjonen.

Dersom pasienter ikke var i stand til å motta én hel MabThera intravenøs infusjonsdose før byttet, bør de fortsette de påfølgende sykluser med MabThera intravenøs formulering helt til en fullstendig intravenøs dose er administrert uten problemer. Bytte til subkutan formulering kan derfor kun forekomme ved 2. eller senere behandlingssykluser.

Som med intravenøs formulering bør MabThera subkutan formulering administreres på en avdeling hvor fullt resuscitasjonsutstyr er umiddelbart tilgjengelig og hvor pasienten er under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell. Premedisinering bestående av et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin bør alltid administreres før hver dose av MabThera subkutan formulering. Premedisinering med glukokortikoider bør også vurderes.

Pasienter bør observeres i minst 15 minutter etter MabThera subkutan administrering. En lengre periode kan være aktuelt hos pasienter med økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

Pasienter bør instrueres til å kontakte sin behandlende lege øyeblikkelig dersom symptomer som indikerer alvorlig overfølsomhet eller cytokinfrigjøringssyndrom oppstår på noe tidspunkt etter administrering av legemiddel.

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjertearytmier som atrieflutter eller –flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med MabThera. Pasienter med tidligere hjertesykdom og/eller kardiotoxisisk kjemoterapi bør derfor overvåkes nøye.

Hematologisk toksisitet

Selv om rituksimab ikke er myelosuppressiv i monoterapi, bør forsiktighet utvises når man overveier behandling av pasienter med antall nøytrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller antall trombocytter $< 75 \times 10^9/l$, da de kliniske erfaringer fra denne pasientgruppen er begrensede. MabThera har vært benyttet hos 21 pasienter som har gjennomgått autolog benmargstransplantasjon og andre risikogrupper med antatt redusert benmargsfunksjon uten induksjon av myelotoksitet.

Vanlig fullblodstatus, inkludert telling av nøytrofile granulocytter og trombocytter, skal gjøres under MabThera-behandling.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert dødsfall, kan oppstå under behandling med MabThera (se pkt. 4.8). MabThera skal ikke administreres hos pasienter med en aktiv alvorlig infeksjon (f.eks. tuberkulose, sepsis og opportunistiske infeksjoner, se pkt. 4.3).

Leger bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av MabThera hos pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller med underliggende forhold som ytterligere kan predisponere pasienten for alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.8).

Tilfeller av hepatitt B reaktivering, inkludert dødelig fulminant hepatitt, har vært rapportert hos pasienter som får MabThera. De fleste av disse personene var også eksponert for cytotoxiske kjemoterapi. Begrenset informasjon fra en studie med residiverende/refraktære KLL pasienter

indikerer at behandling med MabThera også kan forverre utfallet av infeksjoner med primær hepatitt B. Screening av hepatitt B virus (HBV) bør utføres på alle pasienter før oppstart av MabThera-behandling. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre hensiktsmessige test-markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom skal ikke behandles med MabThera. Pasienter med positiv hepatitt B serologi (enten HBsAg eller HBcAb) skal konsultere en ekspert i leversykdommer før behandlingsoppstart og skal følges opp i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge mot hepatitt B reaktivering.

Svært sjeldne tilfeller av PML har blitt rapportert ved bruk av MabThera ved KLL etter markedsføring (se pkt. 4.8). Flertallet av pasientene hadde fått rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av et hematopoetisk stamcelle transplantat.

Tilfeller, inkludert dødsfall, av enteroviral meningoencefalitt er blitt rapportert hos pasienter behandlet med rituksimab.

Falsk negativ serologisk testing av infeksjoner

På grunn av risiko for falsk negativ serologisk testing av infeksjoner, bør alternative diagnostiske verktøy vurderes hos pasienter med symptomer som indiserer sjelden infeksjonssykdom f.eks. vestnilfeber eller nevroboreliose.

Immunisering

Sikkerheten av immunisering med levende virale vaksiner etter MabThera terapi er ikke undersøkt hos pasienter med NHL og KLL, og vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales ikke. Pasienter som er behandlet med MabThera kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en ikke-randomisert studie hadde pasienter med residivert lavgradig NHL som fikk MabThera intravenøs formulering som monoterapi en lavere responsrate på vaksinasjon med "tetanus recall antigen" (16 % vs. 81 %) og "Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen" (4 % vs. 69 % vurdert som > 2 ganger økning i antistoff titer) sammenlignet med en frisk, ubehandlet kontrollgruppe. Det kan forventes liknende resultater for KLL pasienter tatt i betraktning likheten mellom sykdommene, men dette har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Gjennomsnittlig titer av pre-terapeutisk antistoff overfor flere antigener (streptococcus pneumoniae, influensa A, kuma, røde hunder og vannkopper) ble opprettholdt i minst 6 måneder etter behandling med MabThera.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8). I tilfelle av en alvorlig hudreaksjon, og mistanke om sammenheng med MabThera, skal behandlingen seponeres permanent.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 8,04 mg polysorbat 80 i hvert 20 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På nåværende tidspunkt er det begrenset mengde data vedrørende mulige legemiddelinteraksjoner med MabThera.

Samtidig behandling med MabThera i KLL-pasienter viste seg å ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til fludarabin eller cyklofosamid. I tillegg var det tilsynelatende ingen effekt av fludarabin eller cyklofosamid på farmakokinetikken til MabThera.

Pasienter med titere fra humant anti-mus antistoff (HAMA) eller antistoff mot legemiddel (ADA) kan få allergiske- eller overfølsomhetsreaksjoner ved behandling med andre diagnostiske eller terapeutiske monoklonale antistoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av den lange retensjonstiden til rituksimab hos pasienter med lavt antall B-celler, skal fertile kvinner bruke et sikkert antikonsepsjonsmiddel under behandling og opp til 12 måneder etter avsluttet behandling med MabThera.

Graviditet

Det er kjent at IgG immunoglobulin krysser placentabarrieren.

B-celle nivåer hos nyfødte barn etter maternell eksponering for MabThera er ikke undersøkt i kliniske studier. Det finnes ikke tilstrekkelige og kontrollerte data fra studier hos gravide kvinner, men forbigående nedsatt B-celle-nivå og lymfocytopeni er rapportert hos noen nyfødte hvor mor har fått MabThera under graviditeten. Lignende effekt har blitt sett i dyrestudier (se pkt. 5.3) På grunn av dette bør MabThera bare brukes under graviditet dersom fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet.

Amming

Begrensede data på utskillelse av rituksimab i morsmelk antyder svært lave rituksimabkonsentrasjoner i melken (relativ nyfødt dose er mindre enn 0,4 %). Få tilfeller av oppfølging av ammede nyfødte beskriver normal vekst og utvikling opp til 2 år. Uansett, siden disse data er begrensede og langtidsutfallene av ammede nyfødte forblir ukjent, anbefales ikke amming under behandling med rituksimab og optimalt sett, ikke i 6 måneder etter behandling med rituksimab.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen skadelige effekter av rituksimab eller rHuPH20 på reproduksjonsorganer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende MabTheras påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den farmakologiske aktiviteten og de hittil rapporterte bivirkningene antyder at MabThera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Informasjonen som gis i dette avsnittet gjelder bruk av MabThera innen onkologi. For informasjon knyttet til autoimmune indikasjoner, henvises det til preparatomtalen for MabThera intravenøs formulering.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I løpet av utviklingsprogrammet var sikkerhetsprofilen til MabThera subkutan formulering sammenlignbar med intravenøs formulering, med unntak av lokale hudreaksjoner. Lokale hudreaksjoner, inkludert reaksjoner på injeksjonsstedet var svært vanlige hos pasienter som fikk MabThera subkutan formulering. I fase III studien SABRINA (BO22334) ble lokale hudreaksjoner rapportert hos opptil 20 % av pasientene som fikk MabThera subkutan formulering. I gruppen som fikk MabThera subkutan var de vanligste lokale hudreaksjonene erytem (13 %), smerter på injeksjonsstedet (7 %) og ødem på injeksjonsstedet (4 %). Bivirkningene sett etter subkutan administrering var milde eller moderate, bortsett fra hos én pasient som rapporterte en lokal

hudreaksjon av grad 3 (utslett på injeksjonsstedet) etter første subkutane MabThera administrering (syklus 2). I gruppen som fikk MabThera subkutan, var lokale hudreaksjoner av enhver grad mest vanlig under første subkutane syklus (syklus 2), etterfulgt av den andre og forekomsten ble redusert ved påfølgende injeksjoner. Liknende hendelser ble observert i SAWYER-studien (BO25341) på KLL og ble rapportert hos opp til 42 % av pasientene i behandlingsarmen med MabThera subkutan. De mest vanlige lokale hudreaksjonene var erytem (26 %), smerter (16 %) og hevelse på injeksjonsstedet (5 %). Det var to pasienter i SAWYER-studien som fikk lokale hudreaksjoner av grad 3 (erytem, smerter og hevelse på injeksjonsstedet).

Bivirkninger rapportert ved bruk av MabThera subkutan formulering

Risikoen for akutte, administrasjonsrelaterte reaksjoner forbundet med subkutan formulering av MabThera ble vurdert i tre kliniske studier: SparkThera og SABRINA (to NHL studier) og i KLL studien SAWYER.

I SABRINA studien ble alvorlig administrasjonsrelaterte reaksjoner (grad ≥ 3) rapportert hos to pasienter (2 %) etter administrering av MabThera subkutan formulering. Disse bivirkningene var, grad 3 utslett på injeksjonsstedet og munntørrehet.

I SparkThera-studien ble det ikke rapportert noen alvorlige administrasjonsrelaterte reaksjoner. I SAWYER (BO25341) ble det rapportert alvorlige administrasjonsrelaterte bivirkninger (grad ≥ 3) hos fire pasienter (5 %) etter subkutan administrering av MabThera. Disse hendelsene var av grad 4 for trombocytopeni og av grad 3 for angst, erytem på injeksjonsstedet og urtikaria.

Bivirkninger rapportert ved bruk av MabThera intravenøs formulering

Erfaring fra non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Den totale sikkerhetsprofilen for MabThera ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi er basert på data fra pasienter i kliniske studier og ved overvåkning etter markedsføring. Disse pasientene ble behandlet med enten MabThera monoterapi (som induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling) eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkningene som ble observert hyppigst hos pasienter som fikk MabThera var infusjonsrelaterte reaksjoner som oppstod i løpet av den første infusjonen hos de fleste pasientene. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer går vesentlig ned ved etterfølgende infusjoner og er mindre enn 1 % etter åtte doser av MabThera.

Infeksiøse tilfeller (hovedsaklig bakterielle og virale) oppstod hos omtrent 30-55 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med NHL og hos 30-50 % av pasientene i kliniske studier hos pasienter med KLL.

De hyppigst rapporterte eller observerte alvorlige bivirkningene var:

- Infusjonsrelaterte reaksjoner (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom, tumorlysesyndrom), se pkt. 4.4.
- Infeksjoner, se pkt. 4.4.
- Kardiovaskulære lidelser, se pkt. 4.4.

Andre alvorlige bivirkninger som ble rapportert inkluderer hepatitt B reaktivering og PML (se pkt. 4.4)

Frekvensen av bivirkninger som er rapportert ved MabThera alene eller i kombinasjon med kjemoterapi er oppsummert i tabell 1. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger som bare er identifisert under overvåkning etter markedsføring, og hvor frekvensen ikke kunne beregnes, er listet under "ikke kjent", se fotnoter.

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller under overvåkning etter markedsføring hos pasienter med NHL og KLL behandlet med MabThera som monoterapi/vedlikeholdsbehandling eller i kombinasjon med kjemoterapi.

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	bakterie-infeksjoner, virus-infeksjoner, +bronkitt	sepsis, +pneumoni, +feberinfeksjon, +herpes zoster, +luftveisinfeksjon, soppinfeksjon, infeksjon av ukjent etiologi, +akutt bronkitt, +sinusitt, hepatitt B ¹		alvorlig virus-infeksjon ² , pneumocystis jirovecii-pneumoni	progressiv multifokal leukoencefalopati	enteroviral meningoencefalitt ^{2,3}
Sykdom i blod og lymfatiske organer	nøytropeni, leukopeni, +febril nøytropeni +trombocytopeni	anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulasjonsforstyrrelser, aplastisk anemi, hematolytisk anemi, lymfadenopati		forbigående økning i serum IgM-nivåer ⁴	sent forekomme nde nøytropeni ⁴
Forstyrrelser i immunsystemet	infusjonsrelaterte reaksjoner ⁵ , angioødem	hypersensitivitet		anafylakse	tumorlysesyndrom ⁵ , cytokinfrigjøringssyndrom ⁵ , serumsyke	infusjonsrelatert, akutt, reversibel trombocytopeni ⁵
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyperglykemi, vekttap, perifert ødem, ansiktsødem, økt LDH, hypokalsemi				
Psykiatriske lidelser			depresjon, nervøsitet			
Nevrologiske sykdommer		parestesi, hypoestesi, agitasjon, insomnia, vasodilatasjon, svimmelhet, angst	dysgeusi		perifer nevropati, ansiktslammelse ⁶ ,	kranial nevropati, tap av andre sanser ⁶
Øyesykdommer		lakrimasjonsforstyrrelse, konjunktivitt			alvorlig synstap ⁶	
Sykdommer i øre og labyrint		tinnitus, øresmerter				hørselstap ⁶
Hjertesykdommer		+hjerteinfarkt ^{5,7} , arytmier, +atrieflimmer, takykardi, hjertesykdom	+venstre ventrikkelsvikt, +supraventrikulær takykardi, +ventrikulær takykardi, +angina, +myokardiskemi, bradykardi	alvorlige hjertebivirkninger ^{5,7}	hjertesvikt ^{5,7}	
Karsykdommer		hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon			vaskulitt (hovedsakelig kutan), leukocytoklastisk vaskulitt	

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorg aner, thorax og mediastinum		bronkospasme ⁵ , respiratorisk sykdom, brystmerter, dyspné, økt hoste, rhinitt	astma, bronchiolitis obliterans, lungesykdom, hypoksi	interstitiell lunge- sykdom ⁸	respirasjons- svikt ⁵ ,	lungeinfiltra sjon
Gastrointestina le sykdommer	kvalme	oppkast, diaré, smerter i abdomen, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi, anoreksi, irritasjon i hals	utvidelse av abdomen		gastro- intestinal perforasjon ⁸	
Hud- og underhudssykdommer	pruritus, utslett, +alopesi	urtikaria, svette, nattesvette, +hudsykdom			alvorlig bulløs hudreaksjon, Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁸	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggsmerter, nakkesmerter, smerter				
Sykdommer i nyre og urinveier					Nyresvikt ⁵	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet	feber, frysninger, asteni, hodepine	tumorsmerter, rødme, malaise, forkjølelses- syndrom, +fatigue (utmattelse), +skjelving, multiorgansvikt ⁵	smerter på infusjonsstede t			
Undersøkelser	lave IgG-nivåer					

For hver hendelse var frekvensen basert på reaksjoner av alle grader (fra mild til alvorlig), unntatt hendelser merket med "+" hvor frekvensen var basert kun på alvorlige ($\geq$ grad 3 NCI common toxicity criteria) reaksjoner. Kun den høyeste frekvensen observert i studiene er rapportert.

¹ inkluderer reaktivering av primærinfeksjoner; frekvens basert på R-FC regimet hos residiverende/refraktær KLL

² se også avsnitt infeksjon nedenfor

³ observert etter markedsføring

⁴ se også avsnitt hematologiske bivirkninger nedenfor

⁵ se også avsnitt infusjonsrelaterte bivirkninger nedenfor. Sjeldne dødelige tilfeller er rapportert

⁶ tegn og symptomer på kranial nevropati. Forekom ved varierende tidspunkt opptil flere måneder etter avsluttet MabThera terapi.

⁷ observert hovedsakelig hos pasienter med tidligere hjerteproblemer og /eller kardiotoxisk kjemoterapi og forekom oftest i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner

⁸ inkludert dødelige tilfeller

Følgende hendelser er også rapportert som bivirkninger i kliniske studier, imidlertid ble de rapportert med lik eller lavere insidens i MabThera-armene sammenlignet med kontrollarmene: hematotoksisitet, nøytropen infeksjon, urinveisinfeksjon, sensorisk forstyrrelse, pyreksi.

Tegn og symptomer som antyder en infusjonsrelatert reaksjon ble rapportert hos mer enn 50 % av pasientene i kliniske studier som involverte MabThera intravenøs formulering, og ble i hovedsak sett ved den første infusjonen, vanligvis i løpet av den første eller de to første timene. Disse symptomene bestod i hovedsak av feber, frysninger og stivhet. Andre symptomer inkluderte rødme, angioødem, bronkospasme, oppkast, kvalme, urtikaria/utslett, fatigue (utmattelse), hodepine, irritasjon i hals, rhinitt, pruritus, smerter, takykardi, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, dyspepsi, asteni og tegn på

tumorlysesyndrom. Alvorlig infusjonsrelaterte reaksjoner (som bronkospasme, hypotensjon) oppstod i opptil 12 % av tilfellene. Ytterligere reaksjoner som ble rapportert i noen av tilfellene var myokard infarkt, atrieflimmer og pulmonært ødem og akutt reversibel trombocytopeni. Forverring av eksisterende hjertesykdom som angina pectoris eller kongestiv hjertesvikt eller andre alvorlige hjertelidelser (hjertesvikt, myokard infarkt, atrieflimmer) pulmonært ødem, multiorgansvikt, tumorlysesyndrom, cytokinfrigjøringsyndrom, nyresvikt og respirasjonssvikt ble rapportert med lavere eller ukjent frekvens. Insidensen av infusjonsrelaterte symptomer gikk vesentlig ned ved etterfølgende intravenøse infusjoner og er < 1 % av pasientene ved den åttende syklusen av MabThera (-inneholdende) behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

MabThera induserer B-celle uttømming hos omtrent 70-80 % av pasientene, men var assosiert med reduserte serum immunoglobuliner hos kun et fåtall av pasientene.

Lokalisert candidainfeksjon og herpes zoster ble rapportert med høyere insidens i MabThera-armen i randomiserte studier. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos omtrent 4 % av pasientene behandlet med MabThera som monoterapi. Høyere frekvenser av infeksjoner totalt, inkludert grad 3 og 4 infeksjoner, ble observert under MabThera vedlikeholdsbehandling opptil 2 år sammenlignet med observasjon. Det var ingen kumulativ toksisitet med tanke på infeksjoner rapportert i løpet av en 2 års behandlingsperiode. I tillegg er andre alvorlige virusinfeksjoner, enten nye, reaktiverte eller forverrede hvor noen var dødelige, rapportert ved MabThera-behandling. Flertallet av pasientene har fått MabThera i kombinasjon med kjemoterapi eller som en del av hematopoetisk stamcelle-transplantasjon. Eksempler på slike alvorlige virusinfeksjoner er infeksjoner forårsaket av herpes virus (cytomegalovirus, varicella zoster virus og herpes simplex virus), JC virus (PML), enterovirus (meningoencefalitt) og hepatitt C virus (se pkt. 4.4). I kliniske studier er det også rapportert tilfeller av dødelig PML som har oppstått etter sykdomsprogresjon og rebehandling. Tilfeller av hepatitt B-reaktivering er rapportert, flertallet var hos pasienter som fikk MabThera i kombinasjon med cytotoxiske kjemoterapi. Pasienter med residiverende/refraktær KLL hadde forekomst av grad 3/4 hepatitt B infeksjon (reaktivert og primær infeksjon) på 2 % i R-FC vs. 0 % i FC. Progresjon av Kaposi sarkom er sett hos pasienter behandlet med MabThera som har eksisterende Kaposi sarkom. Disse tilfellene oppstod ved ikke godkjente indikasjoner, og flertallet av pasientene var hiv-positive.

Hematologiske bivirkninger

I kliniske studier der MabThera ble gitt som monoterapi i 4 uker, forekom hematologiske abnormaliteter hos en liten del av pasientene og var oftest milde og forbigående. Alvorlig (grad 3 og 4) nøytropeni ble rapportert hos 4,2 % av pasientene, alvorlig anemi ble rapportert hos 1,1 % av pasientene og alvorlig trombocytopeni ble rapportert hos 1,7 % av pasientene. Ved MabThera vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år ble leukopeni (5 % vs. 2 %, grad 3/4) og nøytropeni (10 % vs. 4 %, grad 3/4) rapportert med høyere frekvens sammenlignet med observasjon. Insidensen av trombocytopeni var lav (< 1 %, grad 3/4) og var ikke ulik i behandlingsarmene. I løpet av behandlingstiden i studier med MabThera i kombinasjon med kjemoterapi ble grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. FC 12 %) og nøytropeni (R-CVP 24 % vs. CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R-FC 30 % vs. FC 19 % ved tidligere ubehandlet KLL) vanligvis rapportert med høyere frekvens sammenlignet med kjemoterapi alene. De høyere insidensene av nøytropeni hos pasienter behandlet med MabThera og kjemoterapi var imidlertid ikke assosiert med en høyere insidens av infeksjoner og parasittære sykdommer sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene. Studier med MabThera intravenøs formulering ved tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL har vist at opp til 25 % av pasientene behandlet med R-FC hadde forlenget nøytropeni (definert som nøytrofittall som forble under $1 \times 10^9/l$ mellom dag 24 og 42 etter siste dose) eller nøytropeni som oppstod sent (definert som nøytrofittall under $1 \times 10^9/l$ senere enn 42 dager etter siste dose hos pasienter som ikke tidligere hadde forlenget nøytropeni eller der den ble gjenopprettet før dag 42) etter behandling med MabThera i kombinasjon med FC. Det ble ikke rapportert om forskjell i insidensen av anemi. Det ble rapportert om noen tilfeller av sent forekommende nøytropeni som oppstod mer enn fire uker etter den siste infusjonen av MabThera. I studien ved førstelinjebehandling av KLL, opplevde pasienter med Binet stadium C flere bivirkninger

i R-FC behandlingsarmen sammenlignet med FC behandlingsarmen (R-FC 83 % vs. FC 71 %). I studien på residiverende/refraktær KLL ble grad 3/4 trombocytopeni rapportert hos 11 % av pasientene i R-FC-gruppen sammenlignet med 9 % av pasientene i FC-gruppen.

I studier av MabThera hos pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi ble det sett forbigående økning i serum IgM nivåer etter behandlingsstarten, noe som kan være assosiert med hyperviskositet og relaterte symptomer. Den forbigående IgM økningen gikk vanligvis tilbake til minst baseline nivåer innen 4 måneder.

Kardiovaskulære bivirkninger

I kliniske studier med MabThera som monoterapi ble kardiovaskulære bivirkninger rapportert hos 18,8 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hypotensjon og hypertensjon. Tilfeller av arrytmier grad 3 eller 4 (inkludert ventrikulær og supraventrikulær takykardi) og angina pectoris under infusjon ble rapportert. Under vedlikeholdsbehandling var insidensen av grad 3 til 4 hjertesykdommer sammenlignbar mellom pasienter behandlet med MabThera og observasjon. Hjerterbivirkninger ble rapportert som alvorlige bivirkninger (inkludert atrieflimmer, myokard infarkt, venstre ventrikkelsvikt, myokard iskemi) hos 3 % av pasientene behandlet med MabThera sammenlignet med < 1 % av pasientene under observasjon. I studier som evaluerte MabThera i kombinasjon med kjemoterapi var insidensen av grad 3 og 4 hjerterarytmier, i hovedsak supraventrikulære arrytmier som takykardi og atrieflimmer, høyere i R-CHOP gruppen (14 pasienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP gruppen (3 pasienter, 1,5 %). Alle disse arrytmiene oppstod i sammenheng med MabThera infusjonen eller var forbundet med predisponerte tilstander som feber, infeksjon, akutt hjerteinfarkt eller pre-eksisterende respiratorisk og kardiovaskulær sykdom. Det ble ikke observert noen forskjell mellom R-CHOP og CHOP gruppene i insidensen av andre grad 3 og 4 hjertesykdommer inkludert hjertesvikt, myokardsykdom og manifestasjoner av koronarsykdom. Ved KLL var forekomsten av grad 3 eller 4 hjertesykdommer lav i både førstelinje studien (4 % R-FC, 3 % FC) og i residiverende/refraktær-studien (4 % RF-FC, 4 % FC).

Respirasjonssystemet

Tilfeller av interstitiell lungesykdom, enkelte med fatalt utfall, har blitt rapportert.

Nevrologiske lidelser

I løpet av behandlingsperioden (induksjons behandlingsfase bestående av R-CHOP for høyst åtte sykluser) opplevde 4 pasienter (2 %) som ble behandlet med R-CHOP, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboembolisk cerebrovaskulære hendelser i løpet av den første behandlingssyklusen. Det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene i insidensen av andre tromboemboliske hendelser. I motsetning hadde tre pasienter (1,5 %) cerebrovaskulære hendelser i CHOP gruppen. Alle tilfellene oppstod i oppfølgingsperioden. Ved KLL var forekomsten av nevrologiske sykdommer av grad 3 eller 4 lav i både førstelinje studien (4 % R-FC, 4 % FC) og i residiverende/ refraktær-studien (3 % R-FC, 3 % FC).

Tilfeller av posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) / reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS) er rapportert. Tegn og symptomer inkluderte synsforstyrrelser, hodepine, kramper og forandret mental status, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES/RPLS diagnose må bekreftes med bilder av hjernen. De rapporterte tilfellene hadde kjente risikofaktorer for PRES/RPLS, inkludert pasientens underliggende sykdom, hypertensjon, immunsuppressiv behandling og/eller kjemoterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Det har blitt observert gastrointestinale perforasjoner, som i noen tilfeller medførte dødsfall, hos pasienter som fikk MabThera for behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL). I flertallet av disse tilfellene ble MabThera gitt sammen med kjemoterapi.

IgG-nivåer

I den kliniske studien som evaluerte MabThera vedlikeholdsbehandling ved residivert/refraktært follikulært lymfom, var median IgG-nivåer under nedre normalgrense (< 7g/l) etter induksjonsbehandling i både observasjons- og MabThera-gruppen. Median IgG-nivå økte senere i observasjonsgruppen og kom over nedre grense for normalverdier, men forble konstant i MabThera-

gruppen. Andelen pasienter med IgG-nivåer under nedre normalgrense var rundt 60 % i MabThera-gruppen gjennom hele 2-årsperioden for behandling, mens den avtok i observasjonsgruppen (36 % etter 2 år).

Hud og underhudsykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Pasientsubpopulasjoner - MabThera som monoterapi

Eldre (65 år og over)

Insidensen av bivirkninger av alle grader og av bivirkninger grad 3 eller 4 var lik hos eldre pasienter sammenlignet med yngre pasienter (under 65 år).

“Bulky” sykdom

Det var en høyere insidens av grad 3 og 4 bivirkninger hos pasienter med “bulky” sykdom enn hos pasienter uten “bulky” sykdom (25,6 % vs. 15,4 %). Insidensen av bivirkninger av alle grader var lik i disse to gruppene.

Gjentatt behandling:

Prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved gjentatt behandling med ytterligere MabThera kurer, var lik med prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved oppstartsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger grad 3/4).

Pasient subpopulasjoner-MabThera kombinasjonsbehandling

Eldre (65 år og over)

Forekomsten av bivirkninger grad 3/4 i blod og lymfatiske oragner var høyere hos eldre pasienter sammenlignet hos yngre pasienter (under 65 år) med tidligere ubehandlet eller residiverende/refraktær KLL.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med høyere doser enn godkjent dose intravenøs MabThera formulering i kliniske studier hos mennesker. Den høyeste intravenøse dosen MabThera testet hittil i mennesker er 5000 mg (2250 g/m²), testet i en doseeskaleringsstudie hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi. Ingen sikkerhetsvarsler ut over de som er kjent ble identifisert.

Hvis pasienten får en overdose bør infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten bør overvåkes nøye.

Tre pasienter i MabThera subkutan NHL formuleringstudien SABRINA (BO22334), fikk utilsiktet subkutan formulering administrert intravenøst opp til en maksimal dose på 2780 mg rituksimab, uten noen uheldig effekt.

Pasienter som opplever overdose eller medisineringsfeil med MabThera bør overvåkes nøye.

Etter markedsføring er det rapportert om fem tilfeller av overdosering med MabThera. Tre tilfeller hadde ingen rapporterte alvorlige hendelser. De to alvorlige hendelsene som ble rapportert, var influensalignende symptomer med en dose på 1,8 g rituksimab og dødelig respirasjonssvikt med en dose på 2 g med rituksimab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistofflegemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FA01

MabThera subkutan formulering inneholder rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), et enzym som brukes til å øke spredning og absorpsjon av samtidig administrerte substanser når det gis subkutan.

Virkningsmekanisme

Rituksimab bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein som er lokalisert på pre-B og modne B-lymfocytter. Antigenet uttrykkes på > 95 % av alle B-celle non-Hodgkins lymfomer.

CD20 finnes på både normale og maligne B-celler, men ikke på hematopoetiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Dette antigen internaliseres ikke etter antistoffbinding og avgis ikke fra celleoverflaten. CD20 sirkulerer ikke i plasma som et fritt antigen og konkurrerer således ikke om antistoffbindingen.

Rituksimab's Fab-domene bindes til CD20-antigenet på B-lymfocytter og Fc-domenet kan rekruttere immune effektorfunksjoner til å mediere B-celle lysing. Mulige mekanismer for effektor-mediert celle lysing inkluderer komplementavhengig cellulær cytotoxicitet (CDC) som et resultat av C1q binding, og antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) mediert ved en eller flere Fc-reseptorer på overflaten av granulocytter, makrofager og NK-celler. Det er også vist at rituksimab bundet til CD20-antigenet på B-lymfocytter kan indusere celledød via apoptose.

Farmakodynamiske effekter

Antall perifere B-celler falt under normalverdi etter den første dosen med MabThera. Hos pasienter behandlet for hematologiske maligniteter begynte B-celle bedringen etter 6 måneder. B-cellenivåene var generelt normalisert innen 12 måneder etter avsluttet behandling, selv om det for noen pasienter kunne ta lengre tid (opp til en median bedringstid på 23 måneder etter induksjonsbehandling). Hos pasienter med revmatoid artritt ble det observert umiddelbar uttømming av B-celler i perifert blod etter to infusjoner med 1000 mg MabThera, gitt med 14 dagers mellomrom. Antall perifere B-celler i blod begynner å øke fra uke 24 og tegn på gjenopprettet normalpopulasjon er sett hos de fleste pasientene ved uke 40, enten MabThera ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av MabThera subkutan formulering ved kronisk lymfatisk leukemi

En todelt fase Ib, multisenter, randomisert, åpen, parallellgruppe studie (SAWYER BO25341) ble utført i pasienter med tidligere ubehandlet KLL for å undersøke non-inferiority av farmakokinetikk (PK) profilen samt effekt og sikkerhet av MabThera subkutan formulering i kombinasjon med kjemoterapi.

Hensikten med stadium 1 var å velge en dose for MabThera subkutan formulering som resulterte i sammenlignbare MabThera serum C_{trough} nivåer med MabThera intravenøs formulering. Totalt ble 64 pasienter med KLL inkludert uavhengig av behandlingstidspunktet før syklus 5 med MabThera intravenøs formulering i kombinasjon med kjemoterapi. Dosen på 1600 mg MabThera subkutan formulering ble valgt til andre del av studien.

Hensikten med stadium 2 var å etablere non-inferiority for observerte C_{trough} nivåer mellom den valgte sukutane dosen av MabThera og den intravenøse dosen av MabThera brukt som referanse. Totalt ble 176 pasienter med KLL randomisert i følgende to behandlingsgrupper:

- MabThera subkutan (n=88): Første syklus med MabThera intravenøs 375 mg/m² i kombinasjon med kjemoterapi etterfulgt av sykluser (2-6) med MabThera subkutan 1600 mg i kombinasjon med kjemoterapi.
- MabThera intravenøs (n=88): Første syklus med MabThera intravenøs 375 mg/m² i kombinasjon med kjemoterapi etterfulgt av opp til 5 sykluser med MabThera intravenøs 500 mg/m² i kombinasjon med kjemoterapi.

Tabell 2 viser responsraten for analysen av 176 pasienter i stadium 2 av SAWYER.

Tabell 2 Effekresultater for SAWYER (BO25341) (intent-to-treat populasjon)

		Stadium 2 n=176	
		Rituksimab intravenøs formulering (n=88)	Rituksimab subkutan formulering (n=88)
ORR^a	Punktestimat	80,7 % (n=71)	85,2 % (n=75)
	95 % KI	[70,9 %, 88,3 %]	[76,1 %, 91,9 %]
CRR^a	Punktestimat	31,8 % (n=28)	27,3 % (n=24)
	95 % KI	[22,3 %, 42,6 %]	[18,3 %, 37,8 %]
PFS^b	Andel med PFS-hendelse	42,0 % (n=37)	34,1 % (n=30)
	95 % KI	0,76 [0,47 %, 1,23 %]	

ORR – total responsrate

CRR – komplett responsrate

PFS – progresjonsfri overlevelse (andel med hendelse, sykdomsprogresjon/tilbakefall eller død uavhengig av årsak)

^a – ved oppfølgingsvisitt ved 3 måneder (stadium 2)

^b – ved tidspunktet for den endelige analysen (median oppfølging 53 måneder)

Resultatene bekreftet at MabThera subkutan formulering 1600 mg har en sammenlignbar nytte/risikoprofil som MabThera intravenøs formulering 500 mg/m².

Immunogenitet

Data fra utviklingsprogrammet for MabThera subkutan formulering indikerer at dannelsen av anti-rituksimab antistoffer (ADAs) etter subkutan administrering er sammenlignbar med det som observeres etter intravenøs administrering. I SAWYER studien (BO25341) var forekomsten av behandlingsindusert/forhøyet anti-rituksimab antistoff liknende i de to behandlingsarmene; 15 % intravenøst vs. 12 % subkutan. Forekomsten av behandlingsindusert/forhøyet anti-rHuPH20-antistoff ble bare målt i pasienter i den subkutane behandlingsarmen og var 12 %. Ingen av pasientene som var positive for anti-rHuPH20 antistoff testet positivt for nøytraliserende antistoff.

Den kliniske relevansen av utviklingen av anti-rituksimab eller anti-rHuPH20 antistoffer etter behandling med MabThera subkutan formulering er ikke kjent. Forekomst av anti-rituksimab eller anti-rHuPH20 antistoffer hadde ingen innvirkning på sikkerhet, effekt eller PK til MabThera.

Klinisk effekt og sikkerhet av MabThera konsentrat til infusjonsvæske ved kronisk lymfatisk leukemi

I to åpne randomiserte studier ble totalt 817 tidligere ubehandlede pasienter og 552 pasienter med residiverende/ refraktær KLL randomisert for å få enten FC kjemoterapi (fludarabin 25 mg/m², cyklofosamid 250 mg/m², dager 1-3) hver 4. uke i 6 sykluser eller MabThera i kombinasjon med FC (R-FC). MabThera ble adminisert i en dose på 375 mg/m² i første syklus, en dag før kjemoterapi, og med en dose på 500 mg/m² på dag 1 for hver påfølgende behandlingssyklus. Ved residiverende/refraktær KLL ble pasientene ekskludert fra studien hvis de tidligere hadde blitt behandlet med monoklonale antistoffer eller hvis de var refraktære (definert som at de ikke oppnådde en partiell remisjon i minst 6 måneder) ovenfor fludarabin eller andre nukleosid analoger. Totalt 810 pasienter (403 R-FC, 407 FC) i førstelinje-studien (tabell 2a og tabell 2b) og 552 pasienter (276 R-FC, 276 FC) i residiverende/refraktær-studien (tabell 3) ble analysert for effekt.

Etter en median observasjonstid på 48,1 måneder i førstelinje-studien, var medianen for progresjonsfri overlevelse PFS (Progression Free Survival) på 55 måneder i R-FC gruppen og på 33 måneder i FC gruppen ($p < 0,0001$, log-rank test). Analyse av total overlevelse viste en signifikant nytte av R-FC behandlingen sammenlignet med FC kjemoterapi alene ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabell 2a). Nyttens i betydning av PFS ble konsekvent observert i de fleste pasient undergrupper analysert i henhold til risiko for sykdom ved baseline (f.eks. Binet stadium A-C) (tabell 2b).

Tabell 2a Førstelinjebehandling ved kronisk lymfatisk leukemi.
Oversikt over effektresultater for MabThera og FC vs. FC alene - 48,1 måneder median observasjonstid

Effektparametre	Kaplan-Meier estimat Median tid til hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	FC (n=409)	R-FC (n=408)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Total overlevelse	NR	NR	0,0319	27 %
Hendelsesfri overlevelse	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Responstrate (CR, nPR, eller PR)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n.a.
CR rater	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n.a.
Varighet av respons*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Sykdomsfri overlevelse (DFS) (Disease free survival)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tid til ny behandling	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Responstrate og CR rater analysert med chi-kvadrat-test. NR: ikke nådd (not reached); n.a.: ikke aktuelt (not applicable)

*: gjelder bare pasienter som oppnådde CR, nPR, PR

**: gjelder bare pasienter som oppnådde CR

Tabell 2b Førstelinje behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio av progresjonsfri overlevelse i henhold til Binet stadium (ITT) – 48,1 måneder median observasjonstid

Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Antall pasienter		Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi (Wald test, ikke korrigert)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

KI: konfidensintervall

I residiverende/refraktær studien var median progresjonsfri overlevelsen (primært endepunkt) 30,6 måneder i RF-FC gruppen og 20,6 måneder i FC gruppen ($p = 0,0002$, log-rank test). Nyttent målt som PFS ble observert i nesten alle undergruppene av pasientene i henhold til sykdomsrisiko ved baseline. En liten men ikke signifikant bedring i total overlevelse ble rapportert i R-FC sammelignet med FC behandlingsarmen.

Ingen PK/kliniske data er tilgjengelig for pasienter med refraktær eller residiverende sykdom.

Tabell 3 Behandling av residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi - oversikt over effektresultater for MabThera i kombinasjon med FC vs. FC alene (25,3 måneder median observasjonstid)

Effektparametre	Kaplan-Meier estimat over Median tid til hendelse (måneder)			Risiko-reduksjon
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-rank p-verdi	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Total overlevelse	51,9	NR	0,2874	17 %
Hendelsesfri overlevelse	19,3	28,7	0,0002	36 %
Responstrate (CR, nPR, eller PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR rate	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Varighet på respons *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Sydomsfri overlevelse (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tid til ny KLL behandling	34,2	NR	0,0024	35 %

Response rate og CR rater analysert med chi-kvadrat-test

*: gjelder bare pasienter som oppnådde CR, nPR, PR; NR: ikke nådd, n.a. ikke aktuelt

**: gjelder bare pasienter som oppnådde CR;

Resultater fra andre støttende studier som benyttet MabThera i kombinasjon med annen kjemoterapi (inkludert CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin og kladribin) for behandling av tidligere ubehandlet og/eller residiverende/refraktære KLL pasienter viste også høy total responstrate med hensyn på PFS rater, dog med beskjeden høyere toksisitet (spesielt myelotoksisitet). Disse studiene støtter bruk av MabThera sammen med annen kjemoterapi. Data fra ca 180 pasienter tidligere behandlet med MabThera har vist klinisk nytteverdi (inkludert CR) og støtter gjentatt behandling med MabThera.

Pediatrik populasjon

De europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rituksimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk lymfatisk leukemi. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter den første syklusen med MabThera intravenøs formulering hos tidligere ubehandlede KLL-pasienter i kombinasjon med kjemoterapi (fludarabin og cyklofosfamid [FC]), ble MabThera i en fast dose på 1600 mg administrert i 5 sykluser subkutant med 4 ukers intervaller. C_{max} for MabThera i serum ved syklus 6 var lavere i den subkutane enn i den intravenøse behandlingsarmen, med geometriske gjennomsnittsverdier (CV %) på 202 (36,1) mikrog/ml og 280 (24,6) mikrog/ml som

resulterte i geometrisk gjennomsnittsratio ($C_{\max, \text{sc}}/C_{\max, \text{IV}}$) på 0,719 (90 % KI: 0, 653, 0,792). Det geometriske gjennomsnittet for $t_{\max}$ i MabThera subkutan gruppen var ca 3 dager, sammenlignbart med $t_{\max}$ for MabThera intravenøs gruppen slutten eller nærme slutten av infusjonen. Den geometriske gjennomsnittlige C_{trough} (CV%) verdien i syklus 5 (før dose i syklus 6) var høyere for MabThera subkutan gruppen sammenlignet med MabThera intravenøs gruppen; henholdsvis 97,5 mikrog/ml (42,6) vs. 61,5 mikrog/ml (63,9) som resulterte i justert geometrisk gjennomsnittsratio [90 % KI] på 1,53 [1,27-1,85]. Likeledes var geometrisk gjennomsnittlig AUC (CV%) verdi i syklus 6 høyere i den subkutane gruppen sammenlignet med den intravenøse gruppen; henholdsvis 4088 mikrog•dag/ml (34,2) vs. 3630 mikrog•dag/ml (32,8) som resulterte i justert geometrisk gjennomsnittsratio [90 % KI] på 1,10 [0,98-1,24].

I studien BO25341 (SAWYER) ble absolutt biotilgjengelighet estimert til 68,4 % basert på PK analyser i populasjonen.

Distribusjon/Eliminasjon

For MabThera subkutan formulering på 1600 mg er den estimerte halveringstiden 30 dager, estimert clearance 0,22 l/dag og sentralt distribusjonsvolum 4,65 l.

Spesielle populasjoner

Som typisk for monoklonale antistoffer, er PK parametrene for rituksimab avhengig av mål på kroppsstørrelse. Alle clearance og volum parametre økte med BSA. I tillegg var sentralt distribusjonsvolum noe (9%) lavere hos kvinner enn hos menn. Absorpsjonsparametre ved subkutan formulering ble redusert med økende BMI. Betingede simuleringer som oppsummerte innvirkningene av kroppstørrelse, viste at en fast subkutan dose fører til større forskjeller i eksponering (C_{trough} og AUC) mellom individer med liten og stor kroppstørrelse sammenlignet med kroppsvekt-justert intravenøs dose. For alle grupper av kroppstørrelse kunne C_{trough} og AUC verdier opprettholdes på nivåer som ikke er lavere enn nivåer etter intravenøs dosering, dermed oppnås minst den samme målmetningen som for intravenøs dosering. For individer > 90 kg var C_{trough} verdiene like for intravenøs og subkutan behandling. For individer 60-90 kg og < 60 kg, var gjennomsnittlig C_{trough} etter intravenøs behandling henholdsvis ca 16 % og 34 % lavere sammenlignet med etter subkutan behandling. Likeledes, for individer i den høye BSA tertilen, var C_{trough} verdiene like for intravenøs og subkutan behandling. For individer i middel og lav BSA tertil, var gjennomsnittlig C_{trough} etter intravenøs behandling henholdsvis ca 12 % og 26 % lavere sammenlignet med etter subkutan behandling.

I tillegg til avhengighet med hensyn på kroppstørrelse, var tidsavhengig clearance høyere hos individer med høyere tumorstørrelse ved baseline, som er i overensstemmelse med mål-mediert eliminasjon. Høyere tidsavhengig clearance hos individer med større sykdomsbelastning vil føre til lavere initiell eksponering og lenger tid til å oppnå samme eksponering som i individer med lavere sykdomsbelastning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rituksimab er vist å ha høy spesifisitet til CD20 antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier hos cynomolgus aper har ikke vist andre effekter enn den forventede farmakologiske uttømming av B-celler i perifert blod og lymfevev.

Utviklingstoksisitetsstudier er gjennomført i cynomolgus aper i doser på opptil 100 mg/kg (behandling på gestasjonsdag 20-50) og har ikke vist tegn til toksisitet for fosteret på grunn av rituksimab. Det ble imidlertid observert doseavhengig farmakologisk uttømming av B-celler i lymfoide organer hos fostrene, som vedvarte postnalt og var forbundet med en reduksjon i IgG-nivå hos de berørte nyfødte dyrene. Antall B-celler hos disse dyrene ble normalisert innen 6 måneder etter fødsel og svekket ikke reaksjonen på immunisering.

Standardtester for å undersøke mutagenisiteten er ikke utført, ettersom slike tester ikke er relevante for dette molekylet. Det er ikke gjennomført langtidsstudier på dyr for å fastslå det mutagene potensialet til rituksimab.

Det er ikke utført spesifikke studier for å fastslå effekten av rituksimab eller rHuPH20 på fertilitet. I generelle toksisitetstudier i cynomolgus aper ble ingen skadelige effekter på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner observert. I tillegg ble ingen effekt på sædkvalitet vist for rHuPH20.

I embryoføtale utviklingsstudier i mus, forårsaket rHuPH20 redusert fostervekst og implantasjonstap ved systemisk eksponering som tilsvarer høyere terapeutisk eksponering hos mennesker. Det er ingen bevis for dysmorfogenese (dvs. teratogenese) som følge av systemisk eksponering for rHuPH20.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

Metionin

Polysorbat 80 (E 433)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom MabThera subkutan formulering og polypropylen eller polykarbonat sprøytemateriale eller overførings- og injeksjonskanyler i rustfritt stål og polyetylen «Luer cone» propper.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter anbrudd

Så snart den er overført fra hetteglass til sprøyte er MabThera subkutan oppløsning fysikalsk og kjemisk stabil i 48 timer ved 2 °C – 8 °C og deretter 8 timer ved 30 °C i diffust dagslys.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart bør tilberedningen foregå under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Oppbevaringstid og -betingelser før anvendelse er brukerens eget ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter første anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass (type I) med butylengummipropp, med aluminiumsforsegling og et blått plast «flipp-off» lokk inneholdende 1600 mg/13,4 ml rituksimab.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MabThera leveres i sterile, pyrogenfrie hetteglass uten konserveringsmiddel til engangsbruk. Bruk steril kanyler og sprøyte for å tilberede MabThera. En avtagbar klistre-etikett, som spesifiserer styrke, administrasjonsvei og indikasjon, er inkludert på hetteglassene. Denne klistre-etiketten skal fjernes fra hetteglasset og settes på sprøyten før administrasjon. Følgende punkter bør overholdes nøye når det gjelder bruk og destruksjon av sprøyter og andre skarpe gjenstander til medisinsk bruk:

- Kanyler og sprøyter bør aldri gjenbrukes
- Kast alle brukte kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander (som er beregnet for skarpe gjenstander og som kan kastes direkte).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/067/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. juni 1998
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
USA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korea

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639, Grenzach-Wyhlen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Ekstra risikominimeringstiltak**

Ikke-onkologiske indikasjoner:

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å forskrive MabThera er utstyrt med følgende:

Produktinformasjon
Pasientkortet

Pasientkortet for MabThera for ikke-onkologiske indikasjoner bør inneholde følgende hovedelementer:

- Behovet for å bære kortet til enhver tid, og for å vise kortet til alt behandlende helsepersonell
- Advarsel om risikoen for infeksjoner og PML, inkludert symptomer
- Behovet for at pasienter kontakter helsepersonell hvis symptomer oppstår

Pasientkortet skal godkjennes av nasjonale myndigheter før distribusjon.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 10 mg/ml rituksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
100 mg / 10 ml
2 hetteglass á 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/98/067/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

rituksimab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hetteglass á 10 ml (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 10 mg/ml rituksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsitrat, polysorbat 80, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
500 mg / 50 ml
1 hetteglass á 50 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/98/067/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

rituksimab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hetteglass á 50 ml (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MabThera 1400 mg injeksjonsvæske, oppløsning

rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 1400 mg/11,7 ml rituksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

Metionin

Polysorbat 80

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1400 mg/11,7 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/067/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MabThera 1400 mg injeksjonsvæske, oppløsning

rituksimab

subkutan

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til subkutan bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1400 mg/11,7 ml

6. ANNET

Informasjon på avtagbar klistre-etikett

Lot

MabThera 1400 mg

rituksimab

1400 mg/11,7 ml

s.c. for non-Hodgkins lymfom

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 1600 mg/13,4 ml rituksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

Metionin

Polysorbat 80

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1600 mg/13,4 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/067/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

rituksimab

subkutan

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til subkutan bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1600 mg/13,4 ml

6. ANNET

Informasjon på avtagbar klistre-etikett

Lot

MabThera 1600 mg

rituksimab

1600 mg/13,4 ml

s.c. for kronisk lymfatisk leukemi

TEKST I PASIENTKORTET FOR IKKE-ONKOLOGISKE INDIKASJONER

MabThera pasientkort for ikke-onkologiske indikasjoner

Hvorfor har jeg fått dette kortet?

Dette legemidlet kan øke risikoen for å få infeksjoner. Pasientkortet inneholder informasjon om:

- Hva du må kjenne til før du bruker MabThera
- Hva kjennetegnene på en infeksjon er
- Hva du må gjøre dersom du tror at du har fått en infeksjon.

Det inneholder også navnet ditt og legens navn og telefonnummer på baksiden.

Hva skal jeg gjøre med dette kortet?

- Ha alltid med deg dette kortet – oppbevar det f.eks. i lommeboken eller vesken din.
- Vis dette kortet til hver lege, sykepleier eller tannlege som behandler deg - ikke bare til den legen som har foreskrevet MabThera.

Behold dette kortet i 2 år etter din siste dose med MabThera. Dette på grunn av at bivirkninger kan utvikles flere måneder etter du har stoppet behandlingen.

Når skal jeg ikke bruke MabThera?

Du skal ikke bruke MabThera hvis du har en aktiv infeksjon eller betydelig redusert immunforsvar.

Fortell legen eller sykepleieren din hvis du tar eller tidligere har tatt legemidler som kan påvirke immunsystemet ditt, slik som kjemoterapi.

Hva er kjennetegnene på en infeksjon?

Vær observant på følgende mulige symptomer på en infeksjon:

- Feber eller konstant hoste
- Vekttap
- Smerte uten at du tydelig har skadet deg
- Generell sykdomsfølelse eller sløvhet

Kontakt legen eller sykepleieren din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene. Du må også fortelle dem at du bruker MabThera.

Hva bør jeg ellers vite noe om?

I sjeldne tilfeller kan MabThera forårsake en alvorlig hjerneinfeksjon som kalles "Progressiv multifokal leukoencefalopati" eller PML. Dette kan være dødelig.

- Symptomer på PML inkluderer:
 - Forvirring, hukommelsestap eller vanskeligheter med å tenke klart.
 - Tap av balanse eller en endring i måten du går eller snakker på.
 - Nedsatt styrke eller svakhet i en av sidene av kroppen din.
 - Sløret syn eller synstap.

Kontakt legen eller sykepleieren din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene. Du må også fortelle dem at du bruker MabThera.

Hvor kan jeg få mer informasjon?

Vennligst se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

Datoer for behandlingstart og kontaktinformasjon:

Dato for når forrige infusjon ble gitt: _____

Dato for når du fikk din første infusjon: _____

Pasientens navn: _____

Legens navn: _____

Legens kontaktinformasjon: _____

Forsikre deg om at du alltid har med deg en liste over alle legemidlene du bruker når du oppsøker helsepersonell.

Vennligst ta kontakt med legen eller sykepleieren din hvis du har noen spørsmål rundt informasjonen i dette kortet.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning rituksimab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MabThera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får MabThera
3. Hvordan MabThera blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MabThera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MabThera er og hva det brukes mot

Hva MabThera er

MabThera inneholder virkestoffet "rituksimab". Dette er en type protein som kalles "monoklonalt antistoff ". Det bindes til overflaten av en type hvite blodceller som kalles "B-lymfocytter". Når rituksimab bindes til overflaten av disse cellene gjør det at cellen dør.

Hva MabThera brukes mot

MabThera kan brukes til behandling av flere ulike sykdommer hos voksne og barn. Legen din kan forskrive MabThera til behandling av:

a) Non-Hodgkins lymfom

Dette er en sykdom i lymfesystemet (del av immunsystemet) som påvirker en type hvite blodceller som kalles B-lymfocytter.

Til voksne kan MabThera brukes alene eller sammen med andre legemidler som kalles "kjemoterapi".

Til voksne pasienter med effekt av behandlingen, kan MabThera brukes som en vedlikeholdsbehandling i 2 år etter fullført grunnbehandling.

Til barn og ungdom gis MabThera sammen med "kjemoterapi".

b) Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den vanligste formen av leukemi hos voksne. KLL påvirker en spesiell lymfocyttcelle, B-cellen, som har opphav fra benmargen og utvikler seg videre i lymfeknutene. Pasienter med KLL har for mange unormale lymfocytter, som hoper seg opp hovedsakelig i beinmargen og blodet. Utviklingen av disse unormale B-lymfocytterne forårsaker symptomene du kan ha. MabThera sammen med kjemoterapi ødelegger disse cellene som gradvis fjernes fra kroppen ved biologiske prosesser.

c) Revmatoid artritt

MabThera brukes til behandling av revmatoid artritt (leddgikt). Revmatoid artritt er en leddsykdom. B-lymfocytter forårsaker noen av symptomene dine. MabThera brukes til å behandle revmatoid artritt hos pasienter som allerede har forsøkt andre legemidler, som enten ikke virker lengre, ikke har gitt god nok effekt, eller har forårsaket bivirkninger. MabThera brukes vanligvis sammen med et annet legemiddel som kalles metotreksat.

MabThera forsinket ødeleggelsen i leddene dine forårsaket av revmatoid artritt og forbedrer muligheten til å utføre normale daglige aktiviteter.

Best effekt av MabThera har pasienter med en positiv blodtest for revmatoid faktor (RF) og/eller anti-CCP. Begge disse testene er vanligvis positive ved revmatoid artritt og bidrar til å bekrefte at du har leddgikt.

d) Granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

MabThera brukes sammen med kortikosteroider til behandling av sykdommene granulomatose med polyangiitt (tidligere kalt Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitt hos voksne og barn fra 2 år. Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt er to former for blodårebetennelse som i hovedsak påvirker lungene og nyrene, men sykdommene kan også påvirke andre organer. B-lymfocytter er involvert i årsaken til disse tilstandene.

e) Pemfigus vulgaris

MabThera brukes til behandling av pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris. Pemfigus vulgaris er en autoimmun sykdom som forårsaker smertefulle blemmer på huden og slimhinnene i munnen, nesen, halsen og kjønnsorganene.

2. Hva du må vite før du får MabThera

Du skal ikke gis MabThera dersom:

- du er allergisk overfor rituksimab, andre proteiner som likner på rituksimab, eller overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en alvorlig aktiv infeksjon
- du har et svakt immunforsvar
- du har alvorlig hjertesvikt eller alvorlig ukontrollert hjertesykdom og har revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt eller pemfigus vulgaris

Bruk ikke MabThera dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du får MabThera.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MabThera dersom:

- du tidligere har hatt eller har hepatittinfeksjon. Dette er på grunn av at MabThera i noen få tilfeller kan føre til at hepatitt B-infeksjonen blir aktiv igjen, noe som i svært sjeldne tilfeller kan være dødelig. Pasienter som tidligere har hatt hepatitt B infeksjon vil bli nøye undersøkt av legen sin for tegn på denne infeksjonen.
- du tidligere har hatt hjerteproblemer (som angina, hjertebank eller hjertesvikt) eller pusteproblemer.

Dersom noe av det over gjelder deg (eller om du er usikker), snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du får MabThera. Legen din må muligens følge deg opp svært nøye under behandlingen med MabThera.

Dette legemidlet inneholder 7,0 mg polysorbat 80 i hvert 10 ml hetteglass, og 35 mg polysorbat 80 i hvert 50 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,7 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du har kjente allergier.

Snakk med legen din dersom du kan ha behov for noen vaksiner i nær framtid, inkludert vaksiner som er nødvendige for å reise til andre land. Enkelte vaksiner bør ikke gis samtidig med MabThera eller i månedene etter at du har fått MabThera. Legen din vil undersøke om du bør ta noen vaksiner før du får MabThera.

Hvis du har revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt eller pemfigus vulgaris, informer også legen din

- dersom du tror du kan ha en infeksjon, selv en mild infeksjon som forkjølelse. Cellene som påvirkes av MabThera bidrar til å bekjempe infeksjon, og du skal vente inntil infeksjonen har gått over før du blir gitt MabThera. Vennligst også informer legen din dersom du ofte har hatt infeksjoner tidligere eller lider av alvorlige infeksjoner.

Barn og ungdom

Non-Hodgkins lymfom

MabThera kan brukes til å behandle barn fra 6 måneder og ungdom med en type kreft som heter non-Hodgkins lymfom, særlig CD20-positivt, diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), Burkitts lymfom (BL)/Burkitts leukemi (akutt moden B-celle leukemi) (BAL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er under 18 år.

Granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

MabThera kan brukes til å behandle barn fra 2 år og ungdom med granulomatose med polyangiitt (tidligere kalt Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitt. Det finnes lite informasjon om bruk av MabThera hos barn og ungdom med andre sykdommer.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er under 18 år.

Andre legemidler og MabThera

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler. Dette er fordi MabThera kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan MabThera virker.

Det er spesielt viktig å fortelle legen din dersom:

- du tar legemidler mot høyt blodtrykk. Du kan bli bedt om å ikke ta disse andre legemidlene 12 timer før du skal få MabThera. Dette er fordi noen personer opplever et fall i blodtrykket når de blir gitt MabThera.
- du tidligere har tatt legemidler som påvirker immunsystemet – som kjemoterapi eller immunsuppressive legemidler.

Dersom noe av det over gjelder deg (eller om du er usikker), snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du får MabThera.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi MabThera kan krysse morkaken og påvirke barnet ditt.

Dersom du kan bli gravid, må du og din partner bruke sikker prevensjon under behandlingen med MabThera. Du må også bruke dette 12 måneder etter din siste behandling med MabThera.

MabThera skilles ut i morsmelk i svært små mengder. Siden langtids effekter på nyfødte som har blitt ammet er ukjent, er amming, som en forholdsregel, ikke anbefalt under behandling med MabThera og før 6 måneder etter behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om MabThera påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

MabThera inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 52,6 mg natrium (hovedingrediensen i salt som brukes i mat) i hvert hetteglass på 10 ml og 263,2 mg natrium i hvert hetteglass på 50 ml.

Dette tilsvarer 2,6 % (i hetteglasset på 10 ml) og 13,2 % (i hetteglasset på 50 ml) av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan MabThera blir gitt

Hvordan det blir gitt

MabThera vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier som har erfaring med bruken av denne behandlingen. De vil observere deg nøye mens du blir gitt legemidlet. Dette er i tilfelle du får bivirkninger.

MabThera vil alltid bli gitt som ”drypp” (intravenøs infusjon).

Legemidler som blir gitt før hver administrasjon av MabThera

Før MabThera gis, vil du bli gitt andre legemidler (premedisinering) for å forhindre eller dempe mulige bivirkninger.

Hvor mye og hvor ofte vil du motta behandling

a) Hvis du behandles for non-Hodgkins lymfom

- *Dersom du kun behandles med MabThera*
MabThera vil bli gitt til deg én gang i uken i 4 uker. Gjentatte behandlingssykluser med MabThera er mulig.
- *Hvis du behandles med MabThera sammen med kjemoterapi*
MabThera vil bli gitt til deg på samme dag som du får kjemoterapi. Dette er vanligvis gitt hver 3. uke opptil 8 ganger.
- *Dersom du har hatt nytte av behandlingen, kan du bli gitt MabThera som vedlikeholdsbehandling hver 2. eller 3. måned i 2 år. Legen din kan endre på dette, avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet.*
- *Hvis du er under 18 år, vil du få MabThera sammen med kjemoterapi. Du vil få MabThera opptil 6 ganger i løpet av en 3,5 – 5,5 måneders periode.*

b) Hvis du behandles for kronisk lymfatisk leukemi

Når du behandles med MabThera sammen med kjemoterapi vil du få MabThera-infusjoner på dag 0 i første syklus, og deretter på dag 1 i hver syklus i totalt 6 sykluser. Hver syklus varer i 28 dager. Kjemoterapien bør gis etter MabThera-infusjonen. Legen din vil avgjøre om du bør få støttebehandling samtidig.

c) Hvis du behandles for revmatoid artritt

Hver behandlingssyklus består av to atskilte infusjoner som gis med 2 ukers mellomrom. Gjentatte behandlingssykluser med MabThera er mulig. Legen din vil bestemme når du skal få mer MabThera avhengig av tegn og symptomer på sykdommen din. Dette kan være måneder frem i tid.

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

Behandling med MabThera skjer i fire separate infusjoner gitt med én ukes mellomrom. Kortikosteroider vil vanligvis bli gitt ved injeksjon før oppstart av MabThera-behandling. Legen din kan starte behandling av tilstanden din på et hvilket som helst tidspunkt ved å gi kortikosteroider som tas gjennom munnen.

Dersom du er 18 år eller eldre og har hatt nytte av behandlingen, kan du bli gitt MabThera som vedlikeholdsbehandling. Den vil gis som to separate infusjoner gitt med 2 ukers mellomrom, etterfulgt av én infusjon hver 6. måned i minst 2 år. Avhengig av hvor god nytte du har av legemidlet kan legen bestemme om du skal fortsette behandlingen med MabThera (opptil 5 år).

e) Hvis du behandles for pemfigus vulgaris

Hver behandlingssyklus består av to atskilte infusjoner som gis med 2 ukers mellomrom. Dersom du har nytte av behandlingen kan du bli gitt MabThera som vedlikeholdsbehandling. Dette vil gis 1 år og 18 måneder etter den første behandlingen og deretter hver 6. måned ved behov. Legen kan endre dette, avhengig av hvor god nytte du har av legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er milde til moderate, men noen kan være alvorlige og kreve behandling. I sjeldne tilfeller har noen av disse reaksjonene vært fatale.

Infusjonsreaksjoner

Under eller i løpet av de første 24 timene etter infusjonen kan du få feber, frysninger og skjelvinger. Mindre hyppig kan noen pasienter oppleve smerter ved infusjonsstedet, blemmer, kløe, sykdomsfølelse (kvalme), tretthet, hodepine, pustebesvær, forhøyet blodtrykk, hvesende pust, ubehag i halsen, hevelse i tunge og hals, kløende eller rennende nese, oppkast, rødme eller hjertebank, hjerteanfall eller lavt antall blodplater. Hvis du har hjertesykdom eller angina, kan disse sykdommene forverres. **Informér straks personen som gir deg infusjonen** dersom du eller barnet ditt utvikler noen av disse symptomene, da det kan bli nødvendig å redusere infusjonshastigheten eller avbryte infusjonen for en periode. Du kan ha behov for tilleggsbehandling som et antihistamin eller paracetamol. Infusjonen kan fortsette når disse symptomene forsvinner eller forbedres. Disse reaksjonene inntreffer sjeldnere etter den andre infusjonen. Legen din kan avgjøre at du skal avslutte behandlingen med MabThera hvis disse reaksjonene er alvorlige.

Infeksjoner

Informér legen din øyeblikkelig dersom du eller barnet ditt får tegn på en infeksjon, inkludert:

- feber, hoste, sår hals, brennende smerter ved vannlating, eller du begynner å føle deg svak eller generelt uvel
- hukommelsestap, problemer med å tenke, problemer med å gå eller mister synet – dette kan skyldes en svært sjelden, alvorlig infeksjon i hjernen (progressiv multifokal leukoencefalopati, PML), som kan være dødelig
- feber, hodepine og stiv nakke, ukoordinerte bevegelser (ataksi), endring i personlighet, hallusinasjoner, endret bevissthet, anfall eller koma. Dette kan være forårsaket av en alvorlig infeksjon i hjernen (enteroviral meningoencefalitt), som kan være dødelig

Du kan lettere få infeksjoner under behandling med MabThera.

Ofte er dette forkjølelser, men det har også vært tilfeller av lungebetennelse, urinveisinfeksjon og alvorlige virusinfeksjoner. Disse er listet opp under "andre bivirkninger".

Hvis du behandles for revmatoid artritt (leddgikt), granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt eller pemfigus vulgaris kan du også finne denne informasjonen i pasientkortet du har fått utdelt av legen. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet og viser det til din partner eller omsorgspersonene dine.

Hudreaksjoner

Svært sjelden kan det forekomme alvorlige hudsykdommer med blemmer. Disse tilstandene kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner, for eksempel i munnen, rundt kjønnsorganene eller på øyelokkene. Feber kan forekomme. **Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene.**

Andre bivirkninger inkluderer:

- a) **Hvis du eller barnet ditt behandles for non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi**

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- bakterie- eller virusinfeksjoner, bronkitt
- lavt antall hvite blodceller, med eller uten feber, eller blodceller som kalles "blodplater"
- sykdomsfølelse (kvalme)
- flekkvis hårfall på hodet, frysninger, hodepine

- redusert immunforsvar – på grunn av lavere nivåer av antistoffer som kalles "immunglobuliner" (IgG) i blodet som hjelper til å beskytte mot infeksjon

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blodinfeksjon (sepsis), lungebetennelse, helvetesild, forkjølelse, betennelse i luftrøret, soppinfeksjoner, infeksjoner av ukjent årsak, bihulebetennelse, hepatitt B
- lavt antall av røde blodceller (anemi), lavt antall av alle typer blodceller
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- høyt blodsukknivå, vekttap, hevelse i ansiktet og kroppen, økt nivå av enzymet "LDH" i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet
- unormal følelse i huden - som nummenhet, kribling, prikking, brennende følelse, frysninger, redusert følelse ved berøring
- følelse av rastløshet, innsovningsproblemer
- bli veldig rød i ansiktet eller andre steder på huden som en konsekvens av utvidede blodårer
- føle seg svimmel eller engstelig
- økt tåreproduksjon, problemer med tårekanalene, øyebetennelse (konjunktivitt)
- øresus, smerter i øret
- hjerteproblemer – som hjerteinfarkt, ujevn eller unormalt rask hjerterytme
- høyt eller lavt blodtrykk (blodtrykksfall spesielt når en reiser seg opp)
- sammentrekning av musklene i luftveiene som forårsaker hvesing (bronkospasme), betennelse, irritasjon i lungene, halsen eller bihulene, kortpustethet, rennende nese
- sykdomsfølelse (oppkast), diaré, magesmerter, irritasjon eller sår i hals og munn, vanskeligheter med å svelge, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- spiseforstyrrelser, spiser ikke nok, noe som medfører vekttap
- elveblest, økt svetting, nattesvette
- muskelproblemer – som stramme muskler, ledd- eller muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter
- tumor smerter
- generelt ubehag eller føle seg urolig eller trøtt, skjelving, tegn på influensa
- funksjonssvikt i flere organer

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- koagulasjonsproblemer i blodet, nedsatt produksjon av blodceller, økt nedbrytning av røde blodceller (aplastisk hemolytisk anemi), hovne eller forstørrede lymfeknuter
- dårlig humør og tap av interesse eller glede ved å gjøre ting, føle seg nervøs
- smaksforstyrrelser – som endring i hvordan ting smaker
- hjerteproblemer – som redusert hjerterytme eller brystmerter (angina)
- astma, for lite oksygen når ut i organene
- oppsvulmet mage

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- kortvarig økning i mengden av noen typer antistoffer i blodet (som kalles immunglobulin – IgM), kjemisk ubalanse i blod på grunn av nedbrytningen av døende kreftceller
- nerveødeleggelse i armer og bein, lammelser i ansiktet
- hjertesvikt
- betennelse i blodkar inkludert de som fører til hudsymptomer
- respirasjonssvikt
- skade på tarmveggen (perforering)
- alvorlige hudproblemer som medfører sår som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner (f.eks. i munnen), rundt kjønnsorganene eller på øyelokkene, og feber kan forekomme
- nyresvikt
- alvorlig synstap

Ikke kjent (det er ikke kjent hvor ofte disse bivirkningene forekommer):

- en reduksjon av hvite blodceller som ikke skjer med én gang

- redusert antall blodplater rett etter infusjonene - dette kan reverseres, men kan være dødelig i sjeldne tilfeller
- hørselstap, tap av andre sanser
- infeksjon/inflammasjon i hjernen/hjernebarken (enteroviral meningoencefalitt)

Barn og ungdom med non-Hodgkins lymfom:

Generelt var bivirkningene hos barn og ungdom med non-Hodgkins lymfom tilsvarende som hos voksne med non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi. De vanligste bivirkningene var feber forbundet med lave verdier av en type hvite blodceller (nøytrofile), betennelse eller sår i slimhinnene i munnen og allergiske reaksjoner (hypersensitivitet).

b) Hvis du behandles for revmatoid artritt

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner, for eksempel lungebetennelse (bakteriell)
- smerter ved vannlating (urinveisinfeksjon)
- allergiske reaksjoner som vanligvis kommer under infusjonen, men kan oppstå opptil 24 timer etter infusjon
- endringer i blodtrykk, kvalme, utslett, feber, kløende følelse, rennende eller tett nese, nysing, skjelvinger, hurtig puls og tretthet
- hodepine
- endringer i laboratorietester som utføres av legen din. Disse inkluderer en reduksjon i mengden av enkelte proteiner i blodet (immunglobuliner) som hjelper til å beskytte mot infeksjon

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- infeksjoner, for eksempel bronkitt
- en pressende smerte bak nese, kinn og øyne (bihulebetennelse), magesmerter, oppkast og diaré, pusteproblemer
- fotsopp
- høyt kolesterolnivå i blodet
- unormal følelse i huden, som nummenhet, kiling, prikking eller en brennende følelse, isjias, migræne, svimmelhet
- hårtap
- angst, depresjon
- fordøyelsesproblemer, diaré, sure oppstøt, irritasjon og/eller sår i hals og munn
- smerter i magen, ryggen, muskler og/eller ledd

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- væskeansamling i ansikt og kropp
- betennelse, irritasjon og/eller tetthetsfølelse i lungene og i svelg, hoste
- hudreaksjoner inkludert elveblest, kløe og utslett
- allergiske reaksjoner inkludert pipelyder ved pusting eller kortpustethet, opphovning av ansikt og tunge, besvimelse

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- et kompleks av symptomer som oppstår et par uker etter infusjon av MabThera inkludert allergilignende reaksjoner som utslett, kløe, leddsmerter, hovne lymfekjertler og feber
- alvorlige hudsykdommer med blemmer som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner (f.eks. i munnen), rundt kjønnsorganene eller på øyelokkene, og feber kan forekomme

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlig virusinfeksjon
- infeksjon/inflammasjon i hjernen/hjernebarken (enteroviral meningoencefalitt)

Andre sjeldent rapporterte bivirkninger forbundet med MabThera inkluderer en nedgang i antall hvite blodceller (nøytrofile) som hjelper til med bekjempelse av infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlig (se informasjon under **Infeksjoner** i dette avsnittet).

c) Hvis du eller barnet ditt behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner, som lungebetennelser, urinveisinfeksjoner (smerter ved vannlating), forkjølelser og herpes-infeksjoner
- allergiske reaksjoner, som vanligvis oppstår i løpet av en infusjon, men som også kan forekomme opptil 24 timer etter infusjon
- diaré
- hoste eller kortpustethet
- neseblødning
- forhøyet blodtrykk
- smertefulle ledd eller rygg
- muskelrykninger eller skjelvinger
- svimmelhet
- skjelvinger (ofte i hendene)
- søvnvansker (søvnløshet)
- hevelser i hender eller ankler

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- fordøyelsesbesvær
- forstoppelse
- hudutslett, inkludert akne eller kviser
- rødme eller rød hud
- feber
- tett eller rennende nese
- stramme eller smertefulle muskler
- smerter i muskler, hender eller føtter
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- lavt antall blodplater
- økt mengde kalium i blodet
- endring i hjerterytmen eller raskere hjerterytme enn normalt

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer):

- alvorlige hudsykdommer med blemmer som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med blemmer, kan oppstå på huden eller på slimhinner (f.eks. i munnen), rundt kjønnsorganer eller på øyelokkene, og feber kan forekomme
- tilbakefall av en tidligere hepatitt B-infeksjon

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlig virusinfeksjon
- infeksjon/inflammasjon i hjernen/hjernebarken (enteroviral meningoencefalitt)

Barn og ungdom med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Generelt er bivirkningene hos barn og ungdom med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt av tilsvarende type som hos voksne med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt. De vanligste bivirkningene som er sett er infeksjoner, allergiske reaksjoner og kvalme.

d) Hvis du behandles for pemfigus vulgaris

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- allergiske reaksjoner, som vanligvis oppstår i løpet av en infusjon, men som også kan forekomme opptil 24 timer etter infusjon
- hodepine
- infeksjoner som nedre luftveisinfeksjoner og lungeinfeksjoner
- langvarig depresjon
- hårtap

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- infeksjoner som vanlig forkjølelse, herpes-infeksjoner, øyeinfeksjon, soppinfeksjon i munnen og urinveisinfeksjoner (smertefull vannlating)
- humørforstyrrelser, som irritabilitet og depresjon
- hudlidelser, som kløe, elveblest og godartede kuler
- føle seg trett eller svimmel
- feber
- leddsmerter eller ryggsmarter
- vondt i magen
- vondt i musklene
- raskere hjerteslag enn vanlig

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlig virusinfeksjon
- infeksjon/inflammasjon i hjernen/hjernebarken (enteroviral meningoencefalitt)

MabThera kan også forårsake endringer i laboratorietester som utføres av legen din.

Hvis du tar MabThera sammen med andre legemidler, kan noen av bivirkningene skyldes de andre legemidlene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MabThera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MabThera

- Virkestoffet i MabThera er rituksimab.
Hetteglasset på 10 ml inneholder 100 mg rituksimab (10 mg/ml).
Hetteglasset på 50 ml inneholder 500 mg rituksimab (10 mg/ml).
- Hjelpesoffer er natriumsitrat (E 331), polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, natriumhydroksyd (E 524), saltsyre (E 507) og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «MabThera inneholder natrium».

Hvordan MabThera ser ut og innholdet i pakningen

MabThera 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske, som kommer i et fargeløst hetteglass av glass med en fluororesinlaminert gummipropp med forsegling av aluminium og en rød flip-off-plasthette

Hetteglass på 10 ml – pakning med 2 hetteglass

MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske, som kommer i et fargeløst hetteglass av glass med en fluororesinlaminert gummipropp med forsegling av aluminium og en grå flip-off-plasthette.

Hetteglass på 50 ml – pakninger med 1 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgie
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MabThera 1400 mg injeksjonsvæske, oppløsning rituksimab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MabThera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får MabThera
3. Hvordan MabThera blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MabThera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MabThera er og hva det brukes mot

Hva MabThera er

MabThera inneholder virkestoffet rituksimab. Dette er en type protein som kalles monoklonalt antistoff. Det bindes til overflaten av en type hvite blodceller som kalles B-lymfocytter. Når rituksimab bindes til overflaten av disse cellene gjør det at cellen dør.

MabThera er tilgjengelig som et legemiddel som gis som drypp (kalt MabThera 100 mg eller MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) og som et legemiddel som injiseres under huden (kalt MabThera 1400 mg eller MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning).

Hva MabThera brukes mot

MabThera 1400 mg brukes til å behandle non-Hodgkins lymfom hos voksne.

- Dette er en lidelse som påvirker lymfesystemet (del av immunsystemet) som påvirker en type hvite blodceller som kalles B-lymfocytter.

MabThera 1400 mg kan gis alene eller sammen med andre legemidler som kalles kjemoterapi.

Du vil alltid bli gitt MabThera som drypp (intravenøs infusjon) ved starten av behandlingen.

Etter dette vil du bli gitt MabThera som en injeksjon under huden. Legen din vil avgjøre når du skal starte MabThera-injeksjoner.

Hos pasienter der behandlingen har virket kan MabThera brukes som vedlikeholdsbehandling i 2 år etter å ha fullført den innledende behandlingen.

2. Hva du må vite før du får MabThera

Du skal ikke gis MabThera

- dersom du er allergisk overfor rituksimab, andre proteiner som ligner rituksimab, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor hyaluronidase (et enzym som bidrar til å øke absorpsjonen av injisert virkestoff).
- dersom du for tiden har en aktiv alvorlig infeksjon
- dersom du har et svakt immunsystem

Bruk ikke MabThera dersom noe av dette gjelder for deg. Dersom du er usikker snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du får MabThera.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker MabThera dersom:

- du har en hepatittinfeksjon, eller har hatt det tidligere. Dette fordi i noen få tilfeller kan MabThera føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, som kan være dødelig i svært sjeldne tilfeller. Pasienter som tidligere har hatt hepatitt B infeksjon vil bli nøye undersøkt av legen sin for tegn på denne infeksjonen.
- du tidligere har hatt hjertesykdom (som angina, hjertebank eller hjertesvikt) eller pusteproblemer.

Dersom noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MabThera. Legen din kan være nødt til å følge deg opp nøye under behandlingen med MabThera.

Dette legemidlet inneholder 7,02 mg polysorbat 80 i hvert 15 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du har kjente allergier.

Snakk med legen din dersom du kan ha behov for noen vaksiner i nær framtid, inkludert vaksiner som er nødvendige for å reise til andre land. Enkelte vaksiner bør ikke gis samtidig med MabThera eller i månedene etter at du har fått MabThera. Legen din vil undersøke om du bør ta noen vaksiner før du får MabThera.

Barn og ungdom

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er under 18 år. Dette fordi det finnes lite informasjon om bruk av MabThera hos barn og ungdom.

Andre legemidler og MabThera

Snakk alltid med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler. Dette fordi MabThera kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Andre legemidler kan også påvirke hvordan MabThera virker.

Snakk med legen din spesielt:

- dersom du tar legemidler mot høyt blodtrykk. Du kan bli bedt om å ikke ta disse andre legemidlene 12 timer før du blir gitt MabThera. Dette fordi noen personer kan få et fall i blodtrykket mens de blir gitt MabThera
- dersom du tidligere har tatt legemidler som påvirker immunsystemet ditt – som kjemoterapi eller immunsuppressive legemidler.

Dersom noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MabThera.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi MabThera kan krysse morkaken og påvirke barnet ditt.

Dersom du kan bli gravid må du og partneren din bruke sikker prevensjon mens du får MabThera. Du må også gjøre dette 12 måneder etter din siste behandling med MabThera.

MabThera skilles ut i morsmelk i svært små mengder. Siden langtids effekter på nyfødte som har blitt ammet er ukjent, er amming, som en forholdsregel, ikke anbefalt under behandling med MabThera og før 6 måneder etter behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om MabThera påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

MabThera inneholder Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 11,7 ml hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan MabThera blir gitt

Hvordan det blir gitt

MabThera vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier som har erfaring med bruk av denne behandlingen. De vil observere deg nøye mens du blir gitt dette legemidlet. Dette i tilfelle du får bivirkninger.

Du vil alltid bli gitt MabThera som drypp (intravenøs infusjon) ved starten av behandlingen.

Etter dette vil du bli gitt MabThera som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) over ca. 5 minutter. Det er en avtagbar klistre-etikett på hetteglasset som angir medisineringsen. Legen eller sykepleieren vil sette etiketten på sprøyten før injeksjon.

Legen din vil avgjøre når du skal starte MabThera-injeksjoner.

Når det injiseres under huden blir det gitt i mageområdet, og ikke på andre områder av kroppen. Det gis heller ikke på områder av magen der huden er rød, har blåmerker, er ømme, harde eller der det er føflekker eller arr.

Legemidler som blir gitt før hver MabThera-administrering

Før du gis MabThera vil du bli gitt andre legemidler (premedisinering) for å forhindre eller dempe mulige bivirkninger.

Hvor mye og hvor ofte du vil få behandlingen

- MabThera vil bli gitt til deg på samme dag som du får kjemoterapi. Dette gis vanligvis hver 3. uke og opptil 8 ganger.
- Hvis du reagerer godt på behandlingen, kan du bli gitt MabThera som vedlikeholdsbehandling hver 2. eller 3. måned i to år.

Legen din kan endre dette, avhengig av hvordan du reagerer på legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruk av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er milde til moderate, men noen kan være alvorlige og kreve behandling. I sjeldne tilfeller har noen av disse reaksjonene vært fatale.

Reaksjoner på stedet legemidlet blir injisert

Mange pasienter får noen lokale bivirkninger på stedet MabThera blir injisert. Dette inkluderer: smerter, hevelser, blåmerker, blødninger, rødhet i huden, kløe og utslett.

Legen din kan avgjøre å stanse behandlingen med MabThera dersom disse reaksjonene er alvorlige.

Infeksjoner

Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du får tegn på en infeksjon, inkludert:

- feber, hoste, sår hals, brennende smerte ved vannlating, eller du begynner å føle deg svak eller generelt uvel
- hukommelsestap, problemer med å tenke, vanskeligheter med å gå eller ta av syn – disse kan skyldes en svært sjelden, alvorlig infeksjon i hjernen (progressiv multifokal leukoencefalopati, PML), som kan være dødelig

- feber, hodepine og stiv nakke, ukoordinerte bevegelser (ataksi), endring i personlighet, hallusinasjoner, endret bevissthet, anfall eller koma. Dette kan være forårsaket av en alvorlig infeksjon i hjernen (enteroviral meningoencefalitt), som kan være dødelig

Du kan lettere få infeksjoner under behandling med MabThera. Ofte er dette forkjølelser, men det har også vært tilfeller av lungebetennelse eller urinveisinfeksjon. Disse er listet nedenfor under «Andre bivirkninger».

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- bakterie- eller virusinfeksjoner, bronkitt
- lavt antall hvite blodceller, med eller uten feber, lavt antall blodplater
- føle seg uvel (kvalme)
- flekkvis hårfall på hodet, frysninger, hodepine
- nedsatt immunforsvar – på grunn av lavere nivåer av antistoffer som kalles «immunoglobulin» (IgG) i blodet som hjelper til å bekjempe infeksjoner

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- infeksjoner i blodet (sepsis), lungebetennelse, helvetesild, forkjølelse, infeksjoner i bronkiene, soppinfeksjoner, infeksjoner av ukjent årsak, bihulebetennelse, hepatitt B
- lavt antall av røde blodceller (anemi), lavt antall av alle blodceller
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- høyt blodsukknivå, vekttap, hevelser i ansiktet og kroppen, økt nivå av enzymet «LDH» i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet
- unormal følelse i huden - som nummenhet, kribling, prikking, brennende følelse, frysninger, redusert følelse ved berøring
- følelse av rastløshet, innsovningsvansker
- rødhet i ansiktet og andre steder på huden som en konsekvens av utvidede blodårer
- svimmelhet eller angst
- økt tåreproduksjon, problemer med tåresekresjonen, øyebetennelse (konjunktivitt)
- øresus, smerter i øret
- hjertesykdom – som hjerteinfarkt, unormal eller rask hjerterytme
- høyt eller lavt blodtrykk (blodtrykksfall spesielt når en reiser seg opp)
- stramming av musklene i luftveiene som forårsaker hvesing (bronkospasmer), betennelse, irritasjon i lungene, halsen eller bihulene, kortpustethet, rennende nese
- oppkast, diaré, magesmerter, irritasjon eller sår i hals og munn, vanskeligheter med å svelge, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- spiseforstyrrelser, ikke spise nok, noe som medfører vekttap
- elveblest, økt svette, nattesvette
- muskelproblemer – som stramme muskler, ledd- eller muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter
- svulstmerter
- generelt ubehag eller følelse av engstelse eller tretthet, skjelving, tegn på influensa
- multiorgansvikt

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- blodkoagulasjonsforstyrrelser, nedsatt produksjon av røde blodceller og økt nedbrytning av røde blodceller (aplastisk hemolytisk anemi), hovne eller forstørrede lymfeknuter
- dårlig humør og tap av interesse eller glede i vanlige aktiviteter, nervøsitet
- smaksforstyrrelser – som endringer i hvordan ting smaker
- hjerteforstyrrelser – som redusert hjerterytme eller brystmerter (angina)
- astma, for lite oksygen når ut til alle organene
- utvidelse av abdomen

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- kortsiktig økning av noen typer antistoffer i blodet (kalt immunoglobuliner – IgM), kjemisk ubalanse i blodet på grunn av nedbrytningen av døende kreftceller
- nerveskader i armer og bein, lammelser i ansiktet
- hjertesvikt
- betennelse i blodkar, inkludert de som fører til hudsymptomer
- respirasjonssvikt
- perforering (hull) i veggen i magesekken
- alvorlige hudtilstander med blemmer som kan bli livstruende
- nyresvikt
- alvorlig synstap (tegn på nerveskader i hjernen)

Bivirkninger med ikke kjent frekvens (det er ikke kjent hvor ofte disse bivirkningene forekommer):

- forsinket reduksjon av hvite blodceller
- redusert antall blodplater like etter infusjon – kan reverseres, men kan være dødelig i sjeldne tilfeller
- hørselstap, tap av andre sanser
- infeksjon/inflammasjon i hjernen/hjernebinnen (enteroviral meningoencefalitt)

MabThera kan også forårsake endringer i laboratorietester som utføres av legen din.

Hvis du får MabThera i kombinasjon med andre legemidler, kan noen av bivirkningene skyldes de andre legemidlene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MabThera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter «Utløpsdato». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Hva MabThera 1400 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder**

- Virkestoffet er rituksimab. Hvert hetteglass inneholder 1400 mg/11,7 ml rituksimab. Hver ml inneholder 120 mg rituksimab.
- Hjelpesoffer er rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, α,α -trehalosedihydrat, metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «MabThera inneholder natrium».

Hvordan MabThera 1400 mg injeksjonsvæske, oppløsning ser ut og innholdet i pakningen

MabThera er en klar til bruk, klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig væske, levert som oppløsning til subkutan injeksjon i et fargeløst hetteglass med en butyl gummipropp med aluminiumsforsigling og et rosa «flip-off» plastikk-lokk.

Hvert hetteglass inneholder 1400 mg/11,7 ml rituksimab. Hver kartong inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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

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

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning rituksimab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MabThera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får MabThera
3. Hvordan MabThera blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MabThera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MabThera er og hva det brukes mot

Hva MabThera er

MabThera inneholder virkestoffet rituksimab. Dette er et type protein som kalles monoklonalt antistoff. Det bindes til overflaten av en type hvite blodceller som kalles B-lymfocytter. Når rituksimab bindes til overflaten av disse cellene gjør det at cellen dør.

MabThera er tilgjengelig som et legemiddel som gis som drypp (kalt MabThera 100 mg eller MabThera 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) og som et legemiddel som injiseres under huden (kalt MabThera 1400 mg eller MabThera 1600 mg, injeksjonsvæske, oppløsning).

Hva MabThera brukes mot

MabThera 1600 mg brukes til å behandle kronisk lymfatisk leukemi hos voksne.

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den vanligste formen for leukemi hos voksne. KLL påvirker en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter, som har opphav fra benmargen og utvikles i lymfeknutene. Pasienter med KLL har for mange unormale lymfocytter som akkumuleres hovedsaklig i benmargen og i blodet. Utviklingen av disse unormale B-lymfocytterne er årsaken til symptomene du kan ha.
MabThera sammen med kjemoterapi ødelegger disse cellene som gradvis fjernes fra kroppen via biologiske prosesser.

Du vil få MabThera 1600 mg sammen med andre legemidler som kalles «kjemoterapi» (cellegift).

Du vil alltid bli gitt MabThera som drypp (intravenøs infusjon) ved starten av behandlingen.

Etter dette vil du bli gitt MabThera som en injeksjon under huden. Legen din vil avgjøre når du skal starte MabThera-injeksjoner.

2. Hva du må vite før du får MabThera

Du skal ikke gis MabThera

- dersom du er allergisk overfor rituksimab, andre proteiner som ligner rituksimab, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hyaluronidase (et enzym som bidrar til å øke absorpsjonen av injisert virkestoff)
- dersom du for tiden har en aktiv alvorlig infeksjon

- dersom du har et svakt immunsystem

Bruk ikke MabThera dersom noe av dette gjelder for deg. Dersom du er usikker snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MabThera.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker MabThera dersom:

- du har en hepatittinfeksjon nå, eller har hatt det tidligere. Dette fordi i noen få tilfeller kan MabThera føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, som kan være dødelig i svært sjeldne tilfeller. Pasienter som tidligere har hatt hepatitt B infeksjon vil bli nøye undersøkt av legen sin for tegn på denne infeksjonen.
- du tidligere har hatt hjertesykdom (som angina, hjertebank eller hjertesvikt) eller pusteproblemer.

Dersom noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MabThera. Legen din kan være nødt til å følge deg opp nøye under behandlingen med MabThera.

Dette legemidlet inneholder 8,04 mg polysorbat 80 i hvert 20 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du har kjente allergier.

Snakk med legen din dersom du kan ha behov for noen vaksiner i nær framtid, inkludert vaksiner som er nødvendige for å reise til andre land. Enkelte vaksiner bør ikke gis samtidig med MabThera eller i månedene etter at du har fått MabThera. Legen din vil undersøke om du bør ta noen vaksiner før du får MabThera.

Barn og ungdom

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er under 18 år. Dette fordi det finnes lite informasjon om bruk av MabThera hos barn og ungdom.

Andre legemidler og MabThera

Snakk alltid med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturmidler. Dette fordi MabThera kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Andre legemidler kan også påvirke hvordan MabThera virker.

Snakk med legen din spesielt:

- dersom du tar legemidler mot høyt blodtrykk. Du kan bli bedt om å ikke ta disse andre legemidlene 12 timer før du blir gitt MabThera. Dette fordi noen personer kan få et fall i blodtrykket mens de blir gitt MabThera
- dersom du tidligere har tatt legemidler som påvirker immunsystemet ditt – slik som kjemoterapi eller immunsuppressive legemidler

Dersom noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får MabThera.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi MabThera kan krysse morkaken og påvirke barnet ditt.

Dersom du kan bli gravid må du og partneren din bruke sikker prevensjon mens du får MabThera. Du må også gjøre dette 12 måneder etter din siste behandling med MabThera.

MabThera skilles ut i morsmelk i svært små mengder. Siden langtidseffekter på nyfødte som har blitt ammet er ukjent, er amming, som en forholdsregel, ikke anbefalt under behandling med MabThera og før 6 måneder etter behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om MabThera påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 13,4 ml hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan MabThera blir gitt

Hvordan det blir gitt

MabThera vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier som har erfaring med bruk av denne behandlingen. De vil observere deg nøye mens du blir gitt dette legemidlet. Dette i tilfelle du får bivirkninger.

Du vil alltid bli gitt MabThera som drypp (intravenøs infusjon) ved starten av behandlingen.

Etter dette vil du bli gitt MabThera som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) over ca. 7 minutter. Det er en avtagbar klistre-etikett på hetteglasset som angir medisineringsen. Legen eller sykepleieren vil sette etiketten på sprøyten før injeksjon.

Legen din vil avgjøre når du skal starte MabThera-injeksjoner.

Når det injiseres under huden blir det gitt i mageområdet, og ikke på andre områder av kroppen. Det gis heller ikke på områder av magen der huden er rød, har blåmerker, er øm, hard eller der det er føflekker eller arr.

Legemidler som blir gitt før hver MabThera-administrering

Før du gis MabThera vil du bli gitt andre legemidler (premedisinering) for å forhindre eller dempe mulige bivirkninger.

Hvor mye og hvor ofte du vil få behandlingen

Når du blir behandlet med MabThera i kombinasjon med kjemoterapi, vil du få en MabThera intravenøs infusjon på dag 0 i syklus 1. Deretter vil du bli gitt subkutane injeksjoner på dag 1 for hver etterfølgende syklus. Det totale antallet sykluser er 6. Hver syklus varer i 28 dager. Kjemoterapien skal bli gitt etter at du har fått MabThera.

Legen din bestemmer om du skal få annen støttende behandling samtidig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruk av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er milde til moderate, men noen kan være alvorlige og kreve behandling. I sjeldne tilfeller har noen av disse reaksjonene vært fatale.

Reaksjoner på stedet legemidlet blir injisert

Mange pasienter får noen lokale bivirkninger på stedet MabThera blir injisert. Dette inkluderer: smerter, hevelser, blåmerker, blødninger, rødhet i huden, kløe og utslett.

Legen din kan avgjøre å stanse behandlingen med MabThera dersom disse reaksjonene er alvorlige.

Infeksjoner

Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du får tegn på en infeksjon, inkludert:

- feber, hoste, sår hals, brennende smerte ved vannlating, eller du begynner å føle deg svak eller generelt uvel
- hukommelsestap, problemer med å tenke, vanskeligheter med å gå eller tap av syn – disse kan skyldes en svært sjelden, alvorlig infeksjon i hjernen (progressiv multifokal leukoencefalopati, PML), som kan være dødelig
- feber, hodepine og stiv nakke, ukoordinerte bevegelser (ataksi), endring i personlighet, hallusinasjoner, endret bevissthet, anfall eller koma. Dette kan være forårsaket av en alvorlig infeksjon i hjernen (enteroviral meningoencefalitt), som kan være dødelig

Du kan lettere få infeksjoner under behandling med MabThera. Ofte er dette forkjølelser, men det har også vært tilfeller av lungebetennelse eller urinveisinfeksjon. Disse er listet nedenfor under «Andre bivirkninger».

Andre reaksjoner inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- bakterie- eller virusinfeksjoner, bronkitt
- lavt antall hvite blodceller, med eller uten feber, lavt antall blodplater
- føle seg uvel (kvalme)
- flekkvis håravfall på hodet, frysninger, hodepine
- nedsatt immunforsvar – på grunn av lavere nivåer av antistoffer som kalles «immunoglobulin» (IgG) i blodet som hjelper til å bekjempe infeksjoner

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- infeksjoner i blodet (sepsis), lungebetennelse, helvetesild, forkjølelse, infeksjoner i bronkiene, soppinfeksjoner, infeksjoner av ukjent årsak, bihulebetennelse, hepatitt B
- lavt antall av røde blodceller (anemi), lavt antall av alle blodceller
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- høyt blodsukternivå, vekttap, hevelser i ansiktet og kroppen, økt nivå av enzymet «LDH» i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet
- unormal følelse i huden - som nummenhet, kribling, prikking, brennende følelse, frysninger, redusert følelse ved berøring
- følelse av rastløshet, innsovningssvanser
- rødhet i ansiktet og andre steder på huden som en konsekvens av utvidede blodårer
- svimmelhet eller angst
- økt tåreproduksjon, problemer med tåresekresjonen, øyebetennelse (konjunktivitt)
- øresus, smerter i øret
- hjertesykdom – som hjerteinfarkt, unormal eller rask hjerterytme
- høyt eller lavt blodtrykk (blodtrykksfall spesielt når en reiser seg opp)
- stramming av musklene i luftveiene som forårsaker hvesing (bronkospasmer), betennelse, irritasjon i lungene, halsen eller bihulene, kortpustethet, rennende nese
- oppkast, diaré, magesmerter, irritasjon eller sår i hals og munn, vanskeligheter med å svelge, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- spiseforstyrrelser, ikke spise nok, noe som medfører vekttap
- elveblest, økt svette, nattesvette
- muskelproblemer – som stramme muskler, ledd- eller muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter
- svulstsmarter
- generelt ubehag eller følelse av engstelse eller tretthet, skjelving, tegn på influensa
- multiorgansvikt

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- blodkoagulasjonsforstyrrelser, nedsatt produksjon av røde blodceller og økt nedbrytning av røde blodceller (aplastisk hemolytisk anemi), hovne eller forstørrede lymfeknuter

- dårlig humør og tap av interesse eller glede i vanlige aktiviteter, nervøsitet
- smaksforstyrrelser – som endringer i hvordan ting smaker
- hjerteforstyrrelser – som redusert hjerterytme eller bryst smerter (angina)
- astma, for lite oksygen når ut til alle organene
- utvidelse av abdomen

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- kortsiktig økning av noen typer antistoffer i blodet (kalt immunoglobuliner – IgM), kjemisk ubalanse i blodet på grunn av nedbrytningen av døende kreftceller
- nerveskader i armer og bein, lammelser i ansiktet
- hjertesvikt
- betennelse i blodkar, inkludert de som fører til hudsymptomer
- respirasjonssvikt
- perforering (hull) i veggen i magesekken
- alvorlige hudtilstander med blemmer som kan bli livstruende
- nyresvikt
- alvorlig synstap (tegn på nerveskader i hjernen)

Bivirkninger med ikke kjent frekvens (det er ikke kjent hvor ofte disse bivirkningene forekommer):

- forsinket reduksjon av hvite blodceller
- redusert antall blodplater like etter infusjon – kan reverseres, men kan være dødelig i sjeldne tilfeller
- hørselstap, tap av andre sanser
- infeksjon/inflammasjon i hjernen/hjernebinnen (enteroviral meningoencefalitt)

MabThera kan også forårsake endringer i laboratorietester som utføres av legen din.

Hvis du får MabThera i kombinasjon med andre legemidler, kan noen av bivirkningene skyldes de andre legemidlene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MabThera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter «Utløpsdato». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder

- Virkestoffet er rituksimab. Hvert hetteglass inneholder 1600 mg/13,4 ml rituksimab. Hver ml inneholder 120 mg rituksimab.
- Hjelpestoffer er rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, α,α -trehalosedihydrat, metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «MabThera inneholder natrium».

Hvordan MabThera 1600 mg injeksjonsvæske, oppløsning ser ut og innholdet i pakningen

MabThera er en klar til bruk, klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig væske, levert som oppløsning til subkutan injeksjon i et fargeløst hetteglass med en butyl gummipropp med aluminiumsforsigling og et blått «flip-off» plastikk-lokk.

Hvert hetteglass inneholder 1600 mg/13,4 ml rituksimab. Hver kartong inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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

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

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).