

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rituzena 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg rituksimab.

Hver ml med konsentrat inneholder 10 mg rituksimab.

Rituksimab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff fremstilt ved hjelp av gen-teknologi, 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 mammaryisk renesuspensjonskultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) og renses ved affinitetskromatografi og ionebytte, inkludert spesifikk viral inaktivering og fjerneprosedyrer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rituzena er indisert for voksne pasienter ved følgende indikasjoner:

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

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

Rituzena med kjemoterapi er indisert for behandling av pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistent eller pasienter som er i andre eller senere tilbakefall etter kjemoterapi.

Rituzena er indisert for behandling av pasienter med CD20-positive, diffuse store B-celle non-Hodgkins lymfom i kombinasjon med CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon) kjemoterapi.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Rituzena i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for 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 Rituzena, og hos pasienter refraktære overfor tidligere behandling med Rituzena pluss kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Rituzena i kombinasjon med glukokortikoider, er indisert for induksjon av remisjon hos voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (Wegeners) (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rituzena bør administreres under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell og på en avdeling med fullt resuscitasjonsutstyr 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 Rituzena.

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

Hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (Wegeners) eller mikroskopisk polyangiitt anbefales det at en dose på 1000 mg metylprednisolon daglig blir gitt intravenøst i 1 til 3 dager før den første infusjonen av Rituzena (den siste dosen av metylprednisolon kan gis på samme dag som den første infusjonen av Rituzena). 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 Rituzena behandling.

Dosering

Non-Hodgkins lymfom

Follikulært non-Hodgkins lymfom

Kombinasjonsbehandling

Anbefalt dose av Rituzena i kombinasjon med kjemoterapi for induksjonsbehandling av tidligere ubehandlede, eller residiverte/refraktære pasienter med follikulært lymfom er: 375 mg/m² kroppsoverflate, i opptil 8 sykluser.

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

Monoterapi

- Residiverte/refraktært follikulært lymfom

Ved monoterapi er anbefalt dose av Rituzena 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 Rituzena hos pasienter som har respondert på tidligere behandling med Rituzena 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).

Diffuse, store B-celle non-Hodgkins lymfomer

Rituzena 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 Rituzena i kombinasjon med andre kjemoterapeutika har ikke blitt dokumentert ved diffuse, store B-celle non-Hodgkins lymfom.

Dosejustering i løpet av behandlingen

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

Kronisk lymfatisk leukemi

Det anbefales profylakse med tilstrekkelig hydrering og administrasjon av et preparat som hemmer urinsyreproduksjonen (allopurinol) i 48 timer før terapistart for KLL-pasienter for å redusere risikoen for tumorlyse-syndrom. For KLL-pasienter som har lymfocytverdier $> 25 \times 10^9/l$ er det anbefalt å administrere prednison/prednisolon 100 mg intravenøst kort tid før infusjon med Rituzena for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av infusjonsreaksjoner og/eller cytokin frigjøringsyndrom.

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

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

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

Den anbefalte doseringen av Rituzena for behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt er 375 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon en gang i uken i 4 uker (fire infusjoner totalt).

Pneumocystis jiroveci pneumoni (PCP) profylakse anbefales for pasienter med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt under og etter Rituzena behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (alder > 65 år).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rituzena hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

Pasientene bør følges nøye med hensyn til cytokin frigjøringsyndrom (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 undersøkes mht. symptomer på tumorlyse-syndrom inkludert nødvendige laboratorietester og røntgen av brystregionen mht. infiltrasjon i lungene. For alle pasienter gjelder at infusjonen ikke skal settes i gang igjen før alle symptomer er borte og resultatene av laboratorietester og røntgen er normalisert. Infusjonen kan da gjenopptas med en hastighet som er redusert til halvparten av den nærmest foregående. 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 (se pkt. 4.8), reduseres vanligvis ved at

infusjonshastigheten nedsettes. Ved bedring av pasientens symptomer, kan infusjonshastigheten økes igjen.

Første infusjon

Den anbefalte innledende infusjonshastighet 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

Alle indikasjoner

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

4.3 Kontraindikasjoner

Kontraindikasjoner for bruk ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

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.

Kontraindikasjoner for bruk ved revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

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 (se pkt. 4.4 angående andre kardiovaskulære hendelser).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å bedre opplysningsnivåen av biologiske legemidler skal produktnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet tydelig dokumenteres i pasientjournalen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Alle pasienter behandlet med rituksimab for revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon. Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon til pasientene angående potensielt økt risiko for infeksjoner, inkludert PML.

Svært sjeldne tilfeller av dødelig PML er rapportert etter bruk av rituksimab. 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 evaluere 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 betraktes som 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 rituksimab seponeres permanent.

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

Non Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rituksimab er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan være relatert til frigjørelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Cytokin frigjøringsyndrom («cytokine release syndrome») kan være klinisk vanskelig/utydelig å skille fra akutte overfølsomhetsreaksjoner.

Disse typene av reaksjoner som omfatter cytokin frigjøringsyndrom, tumorlyse-syndrom og anafylaktiske og allergiske reaksjoner er beskrevet nedenfor.

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

Alvorlig cytokin frigjøringsyndrom er karakterisert ved uttalt dyspné, ofte i sammenheng med bronkospasme og hypoksi, i tillegg til feber, frysninger, skjelvninger, urtikaria og angioødem. Syndromet kan være assosiert med noen elementer av tumorlyse-syndrom slik som hyperuricemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi, akutt nyresvikt, forhøyet laktat dehydrogenase (LDH) og akutt respirasjonssvikt og død. Den akutte respirasjonssvikten kan være kombinert med funn av lungeinfiltrasjon eller lungeødem, synlige på et 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 må stoppes umiddelbart hos pasienter som utvikler alvorlig cytokin frigjøringsyndrom (se punkt 4.2), og omfattende symptomatisk behandling må igangsettes. Da innledende bedring i kliniske symptomer kan følges av tilbakeslag, bør disse pasientene monitoreres nøye inntil tumorlyse-syndrom og infiltrasjon av lungene er avdekket eller utelukket. Videre behandling av pasientene etter fullstendig restitusjon har sjelden ført til gjentatt cytokin frigjøringsyndrom.

Pasienter med stor tumormasse eller høyt antall ($\geq 25 \times 10^9/l$) sirkulerende maligne celler, som pasienter med KLL, skal kun behandles med meget stor forsiktighet da de kan ha høyere risiko for å utvikle særlig alvorlig cytokin frigjøringsyndrom. 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 rituksimab (inkludert cytokin frigjøringsyndrom sammen med hypotensjon og bronkospasme har vært observert i 10 % av pasientene) se pkt. 4.8. Disse symptomene er vanligvis reversible når infusjon av rituksimab 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 cytokin frigjøringsyndrom ovenfor.

Anafylaktiske eller andre overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter ved intravenøs administrering av proteiner. I motsetning til cytokin frigjøringsyndrom, 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 rituksimab. Klinisk manifestasjon av anafylaksi kan synes lik klinisk manifestasjon av cytokine release syndrome (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 akut reversibel trombocytopeni.

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

Hjertesykdommer

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

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. Rituksimab 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 behandling med rituksimab.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert med dødelig utfall, kan oppstå under behandling med rituksimab (se pkt. 4.8). Rituksimab 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 rituksimab 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 personer som får rituksimab. De fleste av disse personene var også eksponert for cytotoxiske kjemoterapi. Begrenset informasjon fra en studie hos residiverende/refraktære KLL-pasienter antyder at rituksimab-behandling kan forverre utfallet ved primær hepatitt B infeksjon. Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med rituksimab. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre relevante markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom bør ikke behandles med rituksimab. 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.

Svært sjeldne tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert ved bruk av rituksimab ved NHL og 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.

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende virale vaksiner etter rituksimab terapi er ikke undersøkt

hos pasienter med NHL og KLL og vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales ikke. Pasienter som er behandlet med rituksimab 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 rituksimab-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, influenza A, kusma, røde hunder, vannkopper) ble opprettholdt i minst 6 måneder etter behandling med rituksimab.

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 rituksimab, skal behandlingen seponeres permanent.

Revmatoid artritt, granulomatoze med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Metotreksat (MTX) naïve populasjoner med revmatoid artritt

Bruk av rituksimab 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

Rituksimab er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner (infusion related reactions, IRR), som kan være relatert til frigivelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Premedisinering bestående av et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin bør alltid administreres før hver infusjon med rituksimab. Ved revmatoid artritt bør premedisinering med glukokortikoider administreres før hver infusjon med rituksimab for å redusere insidensen og alvorlighetsgraden av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

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 hodepine, kløe, irritasjon i halsen, flushing (rødme), urtikaria (elveblest), 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 rituksimab infusjonen, og administrering av et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilatorer og glukokortikoider ved behov. Pasienter med allerede eksisterende kardiologiske tilstander og de som har opplevd tidlig kardiopulmonale bivirkninger skal overvåkes nøye. Avhengig av alvorlighetsgrad på de infusjonsrelaterte reaksjonene og behovet for intervensjoner, skal rituksimab 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 rituksimab.

Det finnes ingen data vedrørende sikkerheten av rituksimab hos pasienter med moderat hjertesvikt (NYHA klasse III) eller alvorlig, ukontrollert kardiovaskulær sykdom. Hos pasienter behandlet med rituksimab, 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 kardiopulmonale bivirkninger, bør risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner forårsaket av infusjonsreaksjoner vurderes før behandling med rituksimab igangsettes,

og pasientene overvåkes nøye under infusjonen. Siden hypotensjon kan oppstå under infusjon med rituksimab, bør det overveies å holde tilbake antihypertensiva 12 timer før rituksimab infusjonen.

I kliniske studier (se pkt. 4.8), var infusjonsrelaterte reaksjoner for pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt like de som er sett for pasienter med revmatoid artritt.

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjertearrytmier slik som atrieflutter og flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med rituksimab. Pasienter med hjertesykdommer i anamnesen skal derfor monitoreres nøye (se infusjonsrelaterte reaksjoner over).

Infeksjoner

Basert på virkningsmekanismen til rituksimab 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 rituksimab (se pkt. 5.1). Alvorlige infeksjoner, inklusive dødsfall, kan forekomme under behandling med rituksimab (se pkt. 4.8). Rituksimab 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 rituksimab 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 initierende behandling med rituksimab.

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

Svært sjeldne tilfeller av dødelig progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert etter bruk av rituksimab for behandling av revmatoid artritt og autoimmune sykdommer, inkludert systemisk lupus erythematosus (SLE) og vasculitt.

Hepatitt B infeksjoner

Tilfeller av hepatitt B reaktivering, inkludert dødelige utfall, har blitt rapportert hos pasienter med revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som er behandlet med rituksimab.

Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med rituksimab. 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 skal ikke behandles med rituksimab. 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.

Førsterkenøyropeni

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

Hudreaksjoner

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

Immunisering

Leger bør gjennomgå pasientens vaksinasjonsstatus og følge gjeldende retningslinjer for vaksinerings før behandling med rituksimab. Vaksinasjon bør være fullført minst 4 uker før første administrering av rituksimab.

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

Pasienter som er behandlet med rituksimab kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en randomisert studie hadde RA-pasienter som ble behandlet med rituksimab og metotreksat sammenlignbare responsrater for tetanus recall antigen (39 % vs. 42 %), reduserte verdier 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 rituksimab, sammenlignet med pasienter som kun fikk metotreksat. Dersom ikke-levende vaksiner er nødvendig mens pasienten får rituksimab behandling, bør de være gitt minst 4 uker før neste kur med rituksimab påbegynnes.

All erfaring hittil viser at rebehandling med rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab. Pasienter bør imidlertid observeres nøye for tegn på infeksjon dersom biologiske legemidler og/eller DMARDs blir brukt etter rituksimab behandling.

Maligniteter

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for kreftutvikling. Tilgjengelige data, basert på en begrenset erfaring med bruk av rituksimab til pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.8), synes så langt ikke å gi holdepunkt for økt kreft risiko. En mulig økt risiko for utvikling av solide tumorer kan imidlertid ikke utelukkes på det nåværende tidspunkt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

Pasienter med titer fra humant anti-mus antistoff eller humant anti-kimært antistoff (HAMA/HACA) 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 rituksimab behandling var insidensen av klinisk relevant infeksjon mens de fikk rituksimab 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 rituksimab.

Graviditet

Det er kjent at IgG krysser placentabarrieren.

B-celle nivåer hos nyfødte barn etter maternell eksponering for rituksimab 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 rituksimab under graviditeten. Lignende effekter har blitt observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). På grunn av dette bør rituksimab bare brukes under graviditet dersom fordelen for mor og barn oppveier risikoen.

Amming

Det er ikke kjent om rituksimab utskilles i morsmelk hos mennesker. Ettersom maternelt IgG utskilles i morsmelk, og rituksimab var påviselig i melk fra diende aper, bør kvinner ikke amme under behandling med rituksimab og i 12 måneder etter at rituksimab behandlingen er avsluttet.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av rituksimab på reproduksjonsorganer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen (non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi)

Den totale sikkerhetsprofilen for rituksimab 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 rituksimab som monoterapi (som induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling) eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkningene som ble observert hyppigst hos pasienter som fikk rituksimab 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 rituksimab.

Infeksjonse reaksjoner (hovedsakelig 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 cytokin frigjøringsyndrom, tumorlyse-syndrom), 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 rituksimab 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 anslås ut i fra tilgjengelige data).

Bivirkninger som bare er identifisert under overvåkning etter markedsføring, og hvor frekvensen ikke kunne beregnes, er listet under «ikke kjent».

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

Organklassesytem	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	PML	
Sykdom i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni, leukopeni, +febril nøytropeni +trombocytopeni	Anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	Koagulasjonsforstyrrelser, +plattetalemi, +hematolytisk anemi, lymfadenopati		Forbigående økning i serum IgM-nivåer ³	Sent forekommende nøytropeni ³ ,
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsrelaterte reaksjoner, angioødem	Hyperemittivitet		Anafylakse,	Tumorlyse-syndrom ⁴ , cytokin frigjørings-syndrom ⁴ , serumsyke,	Infusjonsrelatert, akutt, reversibel trombocytopeni ⁴
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 ⁵	Kranial nevropati, tap av andre sanser ⁵
Øyesykdommer		Lakrimasjonsforstyrrelse, konjunktivitt			Alvorlig synstap ⁵	
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus, øresmerter				Hørselstap ⁵

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjertesykdommer		⁺ Hjerteinfarkt ⁴ og ⁶ , ⁺ atrieflimmer, takykardi, hjertesykdom	⁺ Venstre Ventrikel- svikt, ⁺ supra- ventrikulær takykardi, ⁺ ventrikulær takykardi, ⁺ angina, ⁺ myokard ischemi, bradykardi	Alvorlige hjerte- lidelser ⁴ og ⁶	Hjertesvikt ⁴ og ⁶	
Karsykdommer		Hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon.			Vaskulitt (hovedsakelig kutan), leuko- cytoklastisk vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme ⁴ , respiratorisk sykdom, brystmerter, dyspné, økt hoste, rhinitt	Astma, bronchiolitis obliterans, lungesykdom, hypoksi	Interstitiell lunge- sykdom ⁷	Respirasjons- svikt ⁴	Lunge- infiltrasjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, diaré, smerte i abdomen, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi, anoreksi, irritasjon i hals	Utvidelse av abdomen		Gastro- intestinal perforasjon ⁷	
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett, ⁺ alopesi	Urtikaria, svette, nattesvette, ⁺ hudsykdom			Alvorlig bulløs hudreaksjon, Stevens- Johnson syndrom toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁷ ,	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni, myalgi, artralgi, ryggsmerter, nakkesmerter, smerter				
Sykdommer i nyre og urinveier					Nyresvikt ⁴	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssiden	Feber, frysninger, asteni, hodepine	Tumorsmerter, flushing, malaise, forkjølelses- syndrom, ⁺ fatigue, ⁺ skjelving, multiorgansvikt ⁴	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 se også avsnitt hematologiske bivirkninger nedenfor

⁴ se også avsnitt infusjonsrelaterte bivirkninger nedenfor. Sjeldne dødelige tilfeller er rapportert

⁵ tegn og symptomer på kranial nevropati. Forekom ved varierende tidspunkt opptil flere måneder etter avsluttet rituksimab terapi.

⁶ observert hovedsakelig hos pasienter med tidligere hjerteproblemer og /eller kardiotoxisk kjemoterapi og forekom oftest i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner

⁷ inkludert dødelige tilfeller

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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, fatigue, hodepine, irritasjon i hals, rhinitt, pruritus, smerter, takykardi, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlyse-syndrom. 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, pulmonalt ødem og akutt reversibel trombocytopeni. Forverring av eksisterende hjertesykdom som angina pectoris eller koronar hjertesvikt eller andre alvorlige hjertelidelser (hjertesvikt, myokard infarkt, atrieflimmer) pulmonalt ødem, multiorgansvikt, tumorlyse-syndrom, cytokin frigjøringsyndrom, 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 rituksimab-inneholdende behandling.

Infeksjoner

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

Lokalisert candida infeksjon og herpes zoster ble rapportert med høyere insidens i rituksimab-armen i randomiserte studier. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos omtrent 4 % av pasientene behandlet med rituksimab som monoterapi. Høyere frekvenser av infeksjoner totalt, inkludert grad 3 og 4 infeksjoner, ble observert under rituksimab 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 rituksimab-behandling. Flertallet av pasientene har fått rituksimab 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)) og hepatitt C virus. 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 rituksimab 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 Kaposi sarkom er sett hos pasienter behandlet med rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi ble grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. 12 % FC), nøytropeni (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 nøytropeni hos pasienter behandlet med rituksimab og kjemoterapi var imidlertid ikke assosiert med en høyere insidens av infeksjoner og parasittære sykdommer sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene, og nøytropenien ble ikke forlenget i rituksimab-gruppen. Studier av pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL har vist at opp til 25 % av pasientene, etter behandling med rituksimab pluss FC, fikk forlenget nøytropeni (telling av nøytrofile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ mellom dag 24 og dag 42 etter siste dose) eller fikk forsinket nøytropeni (telling av nøytrofile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ senere enn dag 42 etter siste dose hos pasienter som tidligere ikke har hatt forlenget nøytropeni 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 nøytropeni som oppstod mer enn fire uker etter den siste infusjonen av rituksimab. 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 rituksimab 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 rituksimab som monoterapi ble kardiovaskulære bivirkninger rapportert hos 18,8 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hypotensjon og hypertensjon. Tilfeller av arytmier 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 rituksimab og observasjon. Hjerterbivirkninger ble rapportert som alvorlige bivirkninger (inkludert atrieflimmer, myokard infarkt, venstre ventrikkelsvikt, myokard iskemi) hos 3 % av pasientene behandlet med rituksimab sammenlignet med < 1 % av pasientene under observasjon. I studier som evaluerte rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi var insidensen av grad 3 og 4 hjertearytmier, i hovedsak supraventrikulære arytmier som takykardi og atrieflimmer, høyere i R-CHOP gruppen (14 pasienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP gruppen (3 pasienter, 1,5 %). Alle disse arytmiene oppstod i sammenheng med rituksimab infusjoner eller var forbundet med predisponerte tilstander som feber, infeksjon, akutt hjerteinfarkt eller preeksisterende 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 hjertevikt, 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 sykluser), opplevde 4 pasienter (2 %) som ble behandlet med R-CHOP, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboemboliske 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) / 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 rituksimab for behandling av non-Hodgkins lymfom. I flertallet av disse tilfellene ble rituksimab gitt sammen med kjemoterapi.

IgG-nivåer

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

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

Hud- og underhudssykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert svært sjeldent.

Undergrupper av pasientpopulasjoner - rituksimab som monoterapi

Eldre pasienter (≥ 65 år):

Insidensen av alle bivirkninger av alle grader og av bivirkninger grad 3 eller 4 var lik hos eldre sammenlignet med yngre pasienter (< 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 rituksimab kurer, var lik med prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved oppstartsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger grad 3/4).

Undergrupper av pasientpopulasjoner - rituksimab kombinasjonsbehandling

Eldre pasienter (≥ 65 år)

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

Sammendrag av bivirkningsprofilen (revmatoid artritt)

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

Sikkerhetsprofilen for rituksimab 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 rituksimab (se pkt. 4.4)

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

Bivirkningstabell

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $\leq 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$), og svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene som ble observert hyppigst og ansett som forårsaket av rituksimab 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 rituksimab har progressiv multifokal leukoencefalopati (PMLE) (se pkt. 4.4) og serumsykdom-lignende reaksjon blitt rapportert etter markedsføring.

Tabell 2 Oppsummering av bivirkninger rapportert i kliniske studier eller fra overvåking etter markedsføring hos pasienter med revmatoid artritt som har fått rituksimab

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjoner	Bronkitt, sinusitt, gastroenteritt, tinea pedis			PML, hepatitt B-reaktivering
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni ¹		Forsinket nøytropeni ²	Serumsykdom-lignende reaksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	³ Infusjonsrelaterte reaksjoner (hypertensjon, kvalme, utslett, feber, kløe, urtikaria, irritasjon i halsen, hetetokter, hypotensjon, rhinitt, skjelvinger, takykardi, fatigue, orofaryngeal smerte, perifer ødem, erytem)		³ Infusjonsrelaterte 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		Hyperkolesterolemi			
Psykiatriske lidelser		Depresjon, angst			
Nevrologiske sykdommer	Modopine	Parestesi, migrene, svimmelhet, isjias			
Hjertesykdommer				Angina pectoris, atrieflimmer, hjertefeil, hjerteinfarkt	Atrieflutter
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi, diaré, gastro-øsofageal refluks, munnsår, øvre magesmerter			
Hud- og underhudssykdommer		Alopesi			Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom ⁵

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler og skjelett		Artralgi / muskel- og skjelettsmerter, artrose, bursitt			
Undersøkelser	Lave IgM-nivåer ⁴	Lave IgG-nivåer ⁴			

¹ Frekvenskategori stammer fra laboratorieverdier innsamlet som del av rutinemessige laboratoriemonitoringer i kliniske studier

² Frekvenskategori hentet fra data etter markedsføring.

³ Reaksjoner under eller innen 24 timer etter infusjon. Se også om infusjonsrelaterte reaksjoner nedenfor. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan skyldes hypersensitivitet og / eller virkningsmekanismen.

⁴ Inkluderer observasjoner samlet inn som en del av rutinemessige laboratoriemonitoreringer.

⁵ Inkluderer dødelige utfall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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 rituksimab var høyest i løpet av de første seks månedene og sank deretter. Dette skyldes hovedsakelig infusjonsrelaterte reaksjoner (mest frekvent i løpet av den første behandlingssykluser), forverring av RA og infeksjoner, som alle var hyppigst forekommende de første seks månedene av behandlingen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

De vanligste bivirkningene etter å ha fått rituksimab i kliniske studier var infusjonsrelaterte reaksjoner. Blant de 3189 pasientene som ble behandlet med rituksimab, opplevde 1135 (36 %) minst én infusjonsrelatert reaksjon mens 733/3189 (23 %) av pasientene opplevde én infusjonsrelatert reaksjon etter første eksponering for rituksimab. 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 syklus. 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 produktet.

En studie ble designet for å evaluere sikkerheten av en raskere infusjon med rituksimab 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 rituksimab. 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 var ca. 94 per 100 pasientår hos rituksimab-behandlede pasienter. Infeksjonene var fortrinnsvis milde eller moderate og besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner og urinvæisinfeksjoner. Insidensen av infeksjoner som var alvorlige eller krevde i.v. antibiotikabehandling var omtrent 4 av 100 pasientår. Det var ingen signifikant økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner etter flere sykkluser med rituksimab. Infeksjoner i nedre luftveier (inkludert pneumoni) har vært rapportert i kliniske studier, med tilsvarende insidens i rituksimab-armen som i kontroll-armen.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati med fatalt utfall er rapportert etter bruk av rituksimab 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 rituksimab i kombinasjon med cytotoksisk kjemoterapi (se non-Hodgkins lymfom). Reaktivering av hepatitt B-infeksjon har også blitt rapportert i sjeldne tilfeller hos RA-pasienter som mottar rituksimab (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære bivirkninger

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ble rapportert med en insidens på 1,3 per 100 pasientår hos rituksimab-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 rituksimab. Disse tilfellene var hovedsakelig forbigående og milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Nøytropeni kan oppstå flere måneder etter administrering av rituksimab (se pkt. 4.4).

I placebokontrollerte perioder i kliniske studier, opplevde 0,94 % (13/1382) av rituksimab-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 underhudssykdommer

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

Unormale laboratorieresultater

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM lavere enn nedre normalgrense) har blitt observert hos RA-pasienter behandlet med rituksimab. 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 og litterære tilfeller av hypogammaglobulinemi har blitt observert hos pediatriske pasienter behandlet med rituksimab, i noen tilfeller alvorlige og med behov for langtids immunoglobulin-substitusjonsterapi. Konsekvensene av nedsatt B-cellenivå hos pediatriske pasienter over lang tid er ukjent.

Sammenheng av bivirkningsprofilen (granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt)

I en klinisk studie på granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt ble 99 pasienter behandlet med rituksimab (375 mg/m² én gang ukentlig i 4 uker) og glukokortikoider (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er angitt i tabell 3 er alle bivirkninger som oppsto med en frekvens på $\geq 5\%$ i rituksimab-gruppen.

Tabell 3 **Bivirkninger som forekom hos $\geq 5\%$ av pasientene som fikk rituksimab, og med en høyere frekvens enn sammenligningsgruppen, i den pivotale kliniske studien ved 6 måneder**

Organklassesystem Bivirkning	Rituksimab (n = 99)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Urinveisinfeksjon	7 %
Bronkitt	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaryngitt	5 %
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni	7 %
Forstyrrelser i immunsystemet	
Cytokin frigjøringssyndrom	5 %
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hyperkalemi	5 %
Psykiatriske lidelser	
Insomnia	14 %
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	10 %
Tremor	10 %
Karsykdommer	
Hypertensjon	12 %
Flushing (rødme)	5 %
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	12 %
Dyspne	11 %
Neseblødning	11 %
Tett nese	6 %
Gastrointestinale sykdommer	
Diaré	18 %
Dyspepsi	6 %
Forstoppelse	5 %
Hud- og underhudssykdommer	
Akne	7 %
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelspasmer	18 %
Leddsmarter	15 %
Ryggsmerter	10 %
Muskelsvakheter	5 %
Muskel- og skjelettsmerter	5 %
Smerter i ekstremitetene	5 %
Generelle følelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Perifert ødem	16 %
Undersøkelser	
Nedsatt hemoglobin	6 %

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) i GPA og MPA klinisk studie ble definert som enhver bivirkning som forekommer innen 24 timer etter infusjon i sikkerhetspopulasjonen og som ble ansett av utprøver å være infusjonsrelatert. 99 pasienter ble behandlet med rituksimab og 12 % opplevd minst en IRR. Alle IRRs var CTC grad 1 eller 2. De vanligste IRRs inkludert cytokin frigjøringssyndrom, flushing (rødme), irritasjon i halsen, og tremor. Rituksimab ble gitt i kombinasjon med intravenøse glukokortikoider som kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av disse hendelsene.

Infeksjoner

I de 99 rituksimab-behandlede pasientene, 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 rituksimab-gruppen var lungebetennelse med en frekvens på 4 %.

Maligniteter

Forekomsten av kreft i rituksimab-behandlede pasienter i den kliniske studien på granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt var 2,00 per 100 pasientår ved studieslutt (når den siste pasienten hadde fullført oppfølgingsperioden). På grunnlag av standardiserte insidensratioer, vises insidensen av maligniteter å være lik den som tidligere er rapportert for pasienter med ANCA-assosierte vaskulitter.

Kardiovaskulære bivirkninger

Kardiale bivirkninger oppstått med en frekvens på ca. 273 per 100 pasientår (95 % KI 142-470) ved 6-måneders primært endepunkt. Frekvensen av alvorlige kardiale bivirkninger var 2,1 per 100 pasientår (95 % KI 3-15). De hyppigst rapporterte bivirkningene var takykardi (4 %) og arytmi (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 rituksimab etter markedsføring.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi (IgA, IgG eller IgM under nedre grense for normalverdi) er observert hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt og som ble behandlet med rituksimab. Etter 6 måneder i en aktiv kontrollert, randomisert, dobbelt-blind, multisenter, non-inferiority studie, var det i rituksimab-gruppen henholdsvis 27 %, 58 % og 51 % av pasientene med normale immunoglobulinnivåer ved baseline som hadde lav IgA, IgG og IgM nivåer, i forhold til 25 %, 50 % og 46 % i syklofosamid-gruppen. Det var ingen økt frekvens av det totale antallet infeksjoner eller alvorlige infeksjoner hos pasienter med lav IgA, IgG eller IgM.

Nøytropeni

I den aktiv kontrollert, randomisert, dobbelt-blind, multisenter, non-inferiority studien av rituksimab hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt, utviklet 24 % av pasientene i rituksimab-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 rituksimab-behandlede pasienter. Effekten av flere rituksimab-doser og utvikling av nøytropeni hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Hud- og underhudssykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert svært sjelden.

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 rituksimab intravenøs formulering i kliniske studier hos mennesker. Den høyeste intravenøse dosen av rituksimab 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 rituksimab. 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, ATC-kode: L01X C02

Rituzena er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

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 lysering. Mulige mekanismer for effektor-mediert celle lysering 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.

Antall perifere B-celler falt under normalverdi etter den første dosen med rituksimab. Hos pasienter behandlet for hematologiske maligniteter begynte bedringen av B-celler 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 granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt, er antallet perifere B-celler i blodet nedsatt til < 10 celler/mikrol etter to ukentlige infusjoner med rituksimab 375 mg/m², og forble ved dette nivået for de fleste pasienter opp til 6 måneder. De fleste pasientene (81 %) viste tegn til normalisering av B-celle nivået, med > 10 celler/mikrol ved 12 måneder, og økende til 87 % av pasientene ved 18 måneder.

Klinisk erfaring ved non-Hodgkins lymfom og ved kronisk lymfatisk leukemi

Follikulært lymfom

Monoterapi

Startbehandling, ukentlig for 4 doser

I den pivotale studien fikk 166 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL rituksimab 375 mg/m² som en intravenøs infusjon en 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 og 42 % partiell responsrate. 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 rituksimabs 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 underbyttet av en trinnsvis regresjonsanalyse hvor følgende faktorer var identifisert som prognostiske faktorer: histologisk typing, bcl-2 positiv i utgangspunktet, resistens overfor siste kjemoterapi og «bulky» sykdom.

Startbehandling, ukentlig for 8 doser

I en multi-senter, en armet studie fikk 37 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL, rituksimab 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 13,1 måneder (variasjon 5,3 til 38,9 måneder).

Startbehandling, «bulky» sykdom, ukentlig for 4 doser

I sammenslåtte data fra tilsammen tre studier, fikk 39 pasienter med residiv eller refraktær, «bulky» sykdom (enkeltesjoner ≥ 10 cm diameter), lav-gradig eller follikulær B-celle NHL rituksimab 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 16,5 måneder).

Gjentatt behandling, ukentlig for 4 doser

I en multi-senter, en armet 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 rituksimab kur, behandlet på nytt med rituksimab 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 4 uker. Tre av pasientene hadde tidligere fått to rituksimab 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 rituksimab 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 (cyklofosfamid 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 rituksimab 375 mg/m² i kombinasjon med CVP (R-CVP). Rituksimab 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 rituksimab 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. Nøkkelresultater fra alle fire studiene er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4 Oppsummering av nøkkelresultater fra fire randomiserte fase III studier som evaluerer nytteverdien av rituksimab i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved follikulært lymfom

Studie	Behandling, n	Median oppfølging, måneder	ORR, %	KR, %	Median TTF/PFS/ EFS mnd	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	3	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	69 93	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	17	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

PFS – progresjonsfri overlevelse

TTF – tid til behandlingssvikt

OS rates – overlevelsesheter ved analysetidspunktet

Diffuse store B-celle non-Hodgkins lymfom

I en randomisert, åpen studie fikk totalt 399 tidligere ubehandlede eldre pasienter (alder 60 til 80 år) med diffus storcellet B-celle lymfomer 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 prednison 40 mg/m²/dag på dagene 1-5) hver 3. uke i åtte sykluser, eller rituksimab 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). Rituzena ble administrert på første dag av behandlingssyklus.

Effektanalysen ved studieslutt inkluderte alle randomiserte pasienter (197 CHOP, 202 R-CHOP), og hadde en median oppfølgingstid på ca. 31 måneder. De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på sykdoms karakteristikk og sykdomsstatus ved studiestart. Sluttanalysen bekreftet at R-CHOP behandling var forbundet med en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av

hendelsesfri 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 (responrater, 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, benmargs involvering) var risikorater 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 human anti-mus antistoff (HAMA) ble det ikke observert utvikling av antistoff. Av 356 pasienter som ble vurdert for human anti-mått antistoff (HACA), 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, cyklofosamid 250 mg/m², dag 1-3) hver 4. uke i 6 sykluser eller rituksimab i kombinasjon med FC (R-FC). Rituksimab 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 av 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 nukleosid-analog. Totalt 810 pasienter (403 R-FC, 407 FC) i førstelinje-studien (tabell 5a og tabell 5b) og 552 pasienter (276 R-FC, 276 FC) for residiverende/refraktær-studien (tabell 6) 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 5a). 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 stage I-III) (tabell 5b).

Tabell 5a Førstelinjebehandling ved kronisk lymfatisk leukemi
Oversikt over effektresultater for rituksimab 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 %
Responsrate (CR, nPR, or PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.

CR-rater	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Responsvarighet*	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 %

Response rate og CR-rater ble analysert ved hjelp av chi-kvadrat test. NR: not reached/ikke nådd n.a.: not applicable/ ikke relevant

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

**: gjelder bare pasienter som oppnådde CR;

Tabell 5b Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio av progresjonsfri overlevelse i henhold til Binet-stadium (ITT) – ved 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 progressjonsfri overlevelse (primære endepunkt) 30,6 måneder i R-CF-gruppen og 20,6 måneder i FC-gruppen ($p = 0,0002$, log-rank test). Nyttene med tanke på PFS var observert i nesten alle pasient-subgrupper analysert for sykdomsrisiko ved utgangsnivå. En liten, men ikke signifikant forbedring i total overlevelse ble rapportert i R-FC-subgruppen sammenlignet med FC-subgruppen.

Tabell 6 Behandling av residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi – oversikt over effekt av rituksimab 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	
Progressjonsfri 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 %
Response rate (CR, nPR, or PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR rate	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Varighet av response *	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 %

Response rate og CR rate analysert ved bruk av chi-kvadrat test. NR: ikke oppnådd (not reached) n.a.: uegnet (not applicable)

*: egner seg kun til pasienter som oppnådde en CR, nPR, PR

**: Kun egnet for pasienter som oppnådde en CR

Resultater fra andre støttende studier som bruker rituksimab i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer (inkludert CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin og cladribin) ved behandling av

tidligere ubehandlet og/eller residiverende/refraktær KLL-pasienter har også vist høy total responsrate med nytteverdi for i henhold til overlevelsesheter, men med en noe høyere toksisitet (spesielt myelotosisitet). Disse studiene støtter bruken av rituksimab sammen med enhver kjemoterapi.

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

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presenter resultater fra studier med rituksimab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med follikulært lymfom og KLL. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Klinisk erfaring hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (Wegeners) og mikroskopisk polyangiitt

Totalt 197 pasienter i alderen 15 år eller eldre med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (75 %) og mikroskopisk polyangiitt (24 %) deltok og ble behandlet i en aktiv komparativ, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenter, non-inferiority studie.

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten oral syklofosfamid daglig (2 mg/kg/dag) i 3–6 måneder eller rituksimab (375 mg/m²) én gang per uke i 4 uker. Alle pasientene i syklofosfamid armen fikk azatioprin vedlikeholdsbehandling under oppfølging. Pasienter i begge studie-armene fikk 1000 mg puls intravenøs (i.v.) metylprednisolon (eller et annet ekvivalent-dose glukokortikoid) 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 start av studiebehandlingen.

Det primære effektmål var oppnåelse av full 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 rituksimab i forhold til syklofosfamid for komplett remisjon (CR) ved 6 måneder (tabell 7).

Effekten ble observert både for pasienter med nylig diagnostisert sykdom og for pasienter med tilbakevendende sykdom (tabell 8).

Tabell 7 Prosent av pasientene som oppnådde fullstendig remisjon etter 6 måneder («Intent-to-Treat Population»*)

	Rituksimab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Behandlingsforskjell (rituksimab-cyklofosfamid)
Andel	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b KI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- KI = Konfidensintervall.

- * Verste enkelte 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 8 Fullstendig remisjon etter 6 måneder ved sykdomsstatus

	Rituksimab	Cyklofosfamid	Forskjell (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 rituksimab-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 rituksimab-gruppen sammenlignet med 4 i cyklofosfamid gruppen.

Gjentatt behandling med rituksimab

Basert på utprøvers skjønn, fikk 15 pasienter en ny kur med rituksimab-terapi for behandling av tilbakefall av sykdomsaktivitet som skjedde mellom 6 og 18 måneder etter den første kuren med rituksimab. De begrensede data fra den foreliggende studien utelukker konklusjoner om effekten av påfølgende kur av rituksimab hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt.

Fortsatt immunsuppressiv behandling kan være spesielt hensiktsmessig hos pasienter med risiko for tilbakefall (dvs. med en historie med tidligere tilbakefall og granulomatose med polyangiitt, eller pasienter med rekonstituering av B-lymfocytter i tillegg til PR3-ANCA ved oppfølging). Når remisjon med rituksimab har blitt oppnådd, kan fortsatt immunsuppressiv behandling overveies for å forhindre tilbakefall. Effekt og sikkerhet av rituksimab i vedlikeholdsbehandling er ikke klarlagt.

Laboratorieverdier

I alt 23/99 (23 %) av de rituksimab-behandlede pasienter i studien testet positivt for HACA ved 18 måneder. Ingen av de 99 rituksimab-behandlede pasienter var HACA-positive ved screening. Den kliniske relevansen av HACA formasjon i rituksimab-behandlede pasienter er uklar.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Non-Hodgkins lymfom

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 298 NHL pasienter som fikk en enkelt eller flere infusjoner med rituksimab som monoterapi eller i kombinasjon med CHOP (hvor rituksimab dosen varierte fra 100 til 500 mg/m²), var de typiske populasjonsestimatene for uspesifikk clearance (CL₁), spesifikk clearance (CL₂) samstyngvis påvirket av B-celler eller tumorbyrde, og sentralt distribusjonsvolum henholdsvis 0,14 l/dag, 0,59 l/dag og 2,7 l. Estimert median terminal halveringstid for rituksimab var 22 dager (variasjon 6,1 til 52 dager). Antall CD19-positive celler ved baseline og størrelsen på målare tumorlesjoner bidro til noe av variasjonen i CL₂ for rituksimab 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 tilstede 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 rituksimab. Denne analysen antyder at dosejustering av rituksimab i henhold til noen av de testede ko-variantene ikke forventes å resultere i en meningsfull reduksjon i dets farmakokinetiske variasjon.

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

Ved administrering av rituksimab 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 mikrogram/ml (variasjon, 16-582 mikrogram/ml) etter den første infusjonen til 550 mikrogram/ml (variasjon, 171-1177 mikrogram/ml) etter den åttende infusjonen.

Den farmakokinetiske profilen for rituksimab administrert som 6 infusjoner av 375 mg/m² i kombinasjon med 6 sykluser CHOP terapi var lik med den sett for rituksimab alene.

Kronisk lymfatisk leukemi

Rituksimab ble administrert som en intravenøs infusjon dosert ved første syklus med 375 mg/m² og deretter økt til 500 mg/m² hver syklus, totalt 5 doser i kombinasjon med fludarabin og cyklofosfamid hos KLL-pasienter. Gjennomsnittlig C_{max} (n = 15) var 408 mikrogram/ml (intervall, 97-764 mikrogram/ml) etter den femte 500 mg/m² infusjonen og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 32 dager (intervall, 14-62 dager).

Revmatoid artritt

Etter to intravenøse infusjoner med rituksimab 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 l/dag (intervall; 0,091 til 0,67 l/dag) og gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state 4,6 l (intervall, 1,7 til 7,51 l). Populasjonsfarmakokinetisk analyse av de samme dataene ga tilsvarende gjennomsnittsverdier for systemisk clearance og halveringstid, hhv. 0,26 l/dag og 20,4 dager. Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at BSA og kjønn var de mest signifikante kovariansene 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 lever- eller nyrefunksjon,

Farmakokinetikken til rituksimab ble bestemt etter to intravenøse (i.v.) doser av 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 mikrogram/ml for 2 x 500 mg doser og fra 298 til 341 mikrogram/ml for 2 x 1000 mg doser. Etter andre infusjon varierte gjennomsnittlig C_{max} fra 183 til 198 mikrogram/ml for 2 x 500 mg doser og fra 355 til 404 mikrogram/ml for 2 x 1000 mg doser. 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 for rituksimab ble undersøkt etter to i.v. 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 mikrogram/ml for 2 x 500 mg dosen og 317 til 370 mikrogram/ml for 2 x 1000 mg dosen. C_{max} etter andre infusjon var 207 mikrogram/ml for 2 x 500 mg dosen og varierte fra 377 til 386 mikrogram/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 parametere tilsvarende hos populasjonen som ikke hadde respondert tilfredsstillende på anti-TNF legemidler, med en gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon på 369 mikrogram/ml og en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 19,2 dager.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Basert på farmakokinetisk analyse av data fra 97 pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som fikk 375 mg/m² rituksimab en gang i uken i fire doser, var estimert median terminal halveringstid 23 dager (intervall 9 til 49 dager). Gjennomsnittlig clearance og distribusjonsvolum for rituksimab var henholdsvis 0,313 l/dag (intervall, 0,116 til 0,726 l/dag) og

4,50 l (2,25 til 7,39 l). De farmakokinetiske parameterne for rituksimab hos disse pasientene ligner på dem som er observert hos pasienter med revmatoid artritt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rituksimab er vist å ha høy spesifisitet til CD20 antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier hos cynomolgusaper 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 toksisitetsstudier i cynomolgusaper ble det ikke observert noen skadelige effekter på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Trinatriumsitratdihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom rituksimab og polyvinylklorid- eller polyetylen-infusjonsposer eller infusjonsnett.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Fertynne løsning

Ferdig tilberedt infusjonsløsning med rituksimab er fysikalsk og kjemisk stabil i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og deretter 12 timer ved romtemperatur (høyst 30 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Om løsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser 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). Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter at legemidlet er fortynnet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare 50 ml hetteglass (type I) med butylgummipropp, inneholdende 100 mg rituksimab i 10 ml. Pakninger på 2 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Trekk opp den forskrevne mengde Rituzena aseptisk og fortynn til en beregnet konsentrasjon på 1 mg/ml til 4 mg/ml rituksimab i en infusjonspose som inneholder steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % D-glukose i vann. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1206/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2017
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rituzena 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg rituksimab.

Hver ml med konsentrat inneholder 10 mg rituksimab.

Rituksimab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff fremstilt ved hjelp av gen-teknologi, 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 mammaisk cell suspensjonskultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) og renses ved affinitetskromatografi og fionevtte, inkludert spesifikk viral inaktivering og fjerneprosedyrer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rituzena er indisert for voksne pasienter ved følgende indikasjoner:

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

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

Rituzena i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for behandling av pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistent eller pasienter som er i andre eller senere tilbakefall etter kjemoterapi.

Rituzena er indisert for behandling av pasienter med CD20-positive, diffuse store B-celle non-Hodgkins lymfom i kombinasjon med CHOP (cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon) kjemoterapi.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Rituzena i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for 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 Rituzena, og hos pasienter refraktære overfor tidligere behandling med Rituzena pluss kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Rituzena i kombinasjon med glukokortikoider, er indisert for induksjon av remisjon hos voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (Wegeners) (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rituzena bør administreres under nøye oppsyn av erfarent helsepersonell og på en avdeling med fullt resuscitasjonsutstyr 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 Rituzena.

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

Hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (Wegeners) eller mikroskopisk polyangiitt anbefales det at en dose på 1000 mg metylprednisolon daglig blir gitt intravenøst i 1 til 3 dager før den første infusjonen av Rituzena (den siste dosen av metylprednisolon kan gis på samme dag som den første infusjonen av Rituzena). 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 Rituzena behandling.

Dosering

Non-Hodgkins lymfom

Follikulært non-Hodgkins lymfom

Kombinasjonsbehandling

Anbefalt dose av Rituzena i kombinasjon med kjemoterapi for induksjonsbehandling av tidligere ubehandlede, eller residiverte/refraktære pasienter med follikulært lymfom er: 375 mg/m² kroppsoverflate, i opptil 8 sykluser.

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

Monoterapi

- Residivert/refraktært follikulært lymfom

Ved monoterapi er anbefalt dose av Rituzena brukt som induksjonsbehandling hos voksne pasienter med stadium II-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 Rituzena hos pasienter som har respondert på tidligere behandling med Rituzena 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).

Diffuse, store B-celle non-Hodgkins lymfomer

Rituzena 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 Rituzena i kombinasjon med andre kjemoterapeutika har ikke blitt dokumentert ved diffuse, store B-celle non-Hodgkins lymfom.

Dosejustering i løpet av behandlingen

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

Kronisk lymfatisk leukemi

Det anbefales profylakse med tilstrekkelig hydrering og administrasjon av et preparat som hemmer urinsyreproduksjonen (allopurinol) i 48 timer før terapistart for KLL-pasienter for å redusere risikoen for tumorlyse-syndrom. For KLL-pasienter som har lymfocytverdier $> 25 \times 10^9/l$ er det anbefalt å administrere prednison/prednisolon 100 mg intravenøst kort tid før infusjon med Rituzena for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av infusjonsreaksjoner og/eller cytokin frigjøringsyndrom.

Den anbefalte doseringen av Rituzena i kombinasjon med kjemoterapi for tidligere ubehandlede og residiverende/refraktære pasienter er 375 mg/m^2 kroppsoverflate administrert på dag 0 av første behandlingssyklus, deretter 500 mg/m^2 kroppsoverflate på dag 1 av hver påfølgende syklus i totalt 6 sykkluser. Kjemoterapien bør gis etter Rituzena-infusjonen.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

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

Den anbefalte doseringen av Rituzena for behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt er 375 mg/m^2 kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon en gang i uken i 4 uker (fire infusjoner totalt).

Pneumocystis jiroveci pneumoni (PCP) profylakse anbefales for pasienter med granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt under og etter Rituzena behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (alder > 65 år).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rituzena hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

Pasientene bør følges nøye med hensyn til cytokin frigjøringsyndrom (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 undersøkes mht. symptomer på tumorlyse-syndrom inkludert nødvendige laboratorietester og røntgen av brystregionen mht. infiltrasjon i lungene. For alle pasienter gjelder at infusjonen ikke skal settes i gang igjen før alle symptomer er borte og resultatene av laboratorietester og røntgen er normalisert. Infusjonen kan da gjenopptas med en hastighet som er redusert til halvparten av den nærmest foregående. 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 (se pkt. 4.8), reduseres vanligvis ved at infusjonshastigheten nedsettes. Ved bedring av pasientens symptomer, kan infusjonshastigheten økes

igjen.

Første infusjon

Den anbefalte innledende infusjonshastighet 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

Alle indikasjoner

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

4.3 Kontraindikasjoner

Kontraindikasjoner for bruk ved non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

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.

Kontraindikasjoner for bruk ved revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

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 (se pkt. 4.4 angående andre kardiovaskulære hendelser).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å bedre sporebarheten av biologiske legemidler skal produktnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet tydelig dokumenteres i pasientjournalen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Alle pasienter behandlet med rituksimab for revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt må få utdelt pasientkortet ved hver infusjon. Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon til pasientene angående potensielt økt risiko for infeksjoner, inkludert PML.

Svært sjeldne tilfeller av dødelig PML er rapportert etter bruk av rituksimab. 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 evaluere 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 betraktes som 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 rituksimab seponeres permanent.

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

Non Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rituksimab er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan være relatert til frigjørelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Cytokin frigjøringsyndrom («cytokin release syndrome») kan være klinisk vanskelig/utydelig å skille fra akutte overfølsomhetsreaksjoner.

Disse typene av reaksjoner som omfatter cytokin frigjøringsyndrom, tumorlyse-syndrom og anafylaktiske og allergiske reaksjoner er beskrevet nedenfor.

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

Alvorlig cytokin frigjøringsyndrom er karakterisert ved uttalt dyspné, ofte i sammenheng med bronkospasme og hypoksi, i tillegg til feber, frysninger, skjelvinger, urtikaria og angioødem. Syndromet kan være assosiert med noen elementer av tumorlyse-syndrom slik som hyperuricemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi, akutt nyresvikt, forhøyet laktat dehydrogenase (LDH) og akutt respirasjonssvikt og død. Det akutte respirasjonssvikten kan være kombinert med funn av lungeinfiltrasjon eller lungeødem synlige på et 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 må stoppes umiddelbart hos pasienter som utvikler alvorlig cytokin frigjøringsyndrom (se punkt 4.2), og omfattende symptomatisk behandling må igangsettes. Da innledende bedring i kliniske symptomer kan følges av tilbakeslag, bør disse pasientene monitoreres nøye inntil tumorlyse-syndrom og infiltrasjon av lungene er avdekket eller utelukket.

Videre behandling av pasientene etter fullstendig restitusjon har sjelden ført til gjentatt cytokin frigjøringsyndrom.

Pasienter med stor tumormasse eller høyt antall ($\geq 25 \times 10^9/l$) sirkulerende maligne celler, som pasienter med KLL, skal kun behandles med meget stor forsiktighet da de kan ha høyere risiko for å utvikle særlig alvorlig cytokin frigjøringsyndrom. 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 rituksimab (inkludert cytokin frigjøringsyndrom sammen med hypotensjon og bronkospasme har vært observert i 10 % av pasientene) se pkt. 4.8. Disse symptomene er vanligvis reversible når infusjon av rituksimab 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 cytokin frigjøringsyndrom ovenfor.

Anafylaktiske eller andre overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos pasienter ved intravenøs administrering av proteiner. I motsetning til cytokin frigjøringsyndrom, 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 rituksimab. Klinisk manifestasjon av anafylaksi kan synes lik klinisk manifestasjon av cytokine release syndrome (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 rituksimab, bør det overveies å avbryte behandlingen med antihypertensive legemidler 12 timer før infusjon med rituksimab.

Hjertesykdommer

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

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. Rituksimab 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 behandling med rituksimab.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert med dødelig utfall, kan oppstå under behandling med rituksimab (se pkt. 4.8). Rituksimab 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 rituksimab 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 personer som får rituksimab. De fleste av disse personene var også eksponert for cytotoxiske kjemoterapi. Begrenset informasjon fra en studie hos residiverende/refraktære KLL-pasienter antyder at rituksimab behandling kan forverre utfallet ved primær hepatitt B infeksjon. Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med rituksimab. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre egne le markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom bør ikke behandles med rituksimab. 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.

Svært sjeldne tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert ved bruk av rituksimab ved NHL og 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.

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende virale vaksiner etter rituksimab terapi er ikke undersøkt hos pasienter med NHL og KLL og vaksinasjon med levende virale vaksiner anbefales ikke. Pasienter

som er behandlet med rituksimab 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 rituksimab-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, kusma, røde hunder, vannkopper) ble opprettholdt i minst 6 måneder etter behandling med rituksimab.

Hudreaksjoner

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

Revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Metotreksat (MTX) naïve populasjoner med revmatoid artritt

Bruk av rituksimab 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

Rituksimab er forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner (infusion related reactions, IRR), som kan være relatert til frigivelse av cytokiner og/eller andre kjemiske mediatorer. Premedisinering bestående av et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin bør alltid administreres før hver infusjon med rituksimab. Ved revmatoid artritt bør premedisinering med glukokortikoider administreres før hver infusjon med rituksimab for å redusere insidensen og alvorlighetsgraden av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

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 hodepine, kløe, irritasjon i halsen, flushing (rødme), urtikaria (elveblest), 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 rituksimab infusjonen, og administrering av et antipyretikum, et antihistamin, samt av og til også oksygen, intravenøst saltvann eller bronkodilatorer og glukokortikoider ved behov. Pasienter med allerede eksisterende kardiologiske tilstander og de som har opplevd tidlig kardiopulmonale bivirkninger skal overvåkes nøye. Avhengig av alvorlighetsgrad på de infusjonsrelaterte reaksjonene og behovet for intervensjoner, skal rituksimab 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 rituksimab.

Det finnes ingen data vedrørende sikkerheten av rituksimab hos pasienter med moderat hjertesvikt (NYHA klasse III) eller alvorlig, ukontrollert kardiovaskulær sykdom. Hos pasienter behandlet med rituksimab, 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 kardiopulmonale bivirkninger, bør risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner forårsaket av infusjonsreaksjoner vurderes før behandling med rituksimab igangsettes, og pasientene overvåkes nøye under infusjonen. Siden hypotensjon kan oppstå under infusjon med

rituksimab, bør det overveies å holde tilbake antihypertensiva 12 timer før rituksimab infusjonen.

I kliniske studier (se pkt. 4.8), var infusjonsrelaterte reaksjoner for pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt like de som er sett for pasienter med revmatoid artritt.

Hjertesykdommer

Angina pectoris, hjertearrytmier slik som atrieflutter og flimmer, hjertesvikt og/eller hjerteinfarkt har forekommet hos pasienter behandlet med rituksimab. Pasienter med hjertesykdommer i anamnesen skal derfor monitoreres nøye (se infusjonsrelaterte reaksjoner over).

Infeksjoner

Basert på virkningsmekanismen til rituksimab 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 rituksimab (se pkt. 5.1). Alvorlige infeksjoner, inklusive dødsfall, kan forekomme under behandling med rituksimab (se pkt. 4.8). Rituksimab 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 rituksimab 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 initierende behandling med rituksimab.

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

Svært sjeldne tilfeller av dødelig progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert etter bruk av rituksimab for behandling av revmatoid artritt og autoimmune sykdommer, inkludert systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitt.

Hepatitt B infeksjoner

Tilfeller av hepatitt B reaktivering, inkludert dødelige utfall, har blitt rapportert hos pasienter med revmatoid artritt, granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som er behandlet med rituksimab.

Screening av hepatitt B virus (HBV) skal utføres på alle pasienter før oppstart av behandling med rituksimab. Som et minimum skal dette inkludere HBsAg-status og HBcAb-status. Disse kan komplementeres av andre eggede markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom skal ikke behandles med rituksimab. 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.

Forsinket neutropeni

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

Hudreaksjoner

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

Immunisering

Leger bør gjennomgå pasientens vaksinasjonsstatus og følge gjeldende retningslinjer for vaksinerings før behandling med rituksimab. Vaksinasjon bør være fullført minst 4 uker før første administrering av rituksimab.

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

Pasienter som er behandlet med rituksimab kan få ikke-levende vaksiner. Responsratene kan imidlertid bli redusert for ikke-levende vaksiner. I en randomisert studie hadde RA-pasienter som ble behandlet med rituksimab og metotreksat sammenlignbare responsrater for tetanus recall antigen (39 % vs. 42 %), reduserte verdier 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 rituksimab, sammenlignet med pasienter som kun fikk metotreksat. Dersom ikke-levende vaksiner er nødvendig mens pasienten får rituksimab behandling, bør de være gitt minst 4 uker før neste kur med rituksimab påbegynnes.

All erfaring hittil viser at rebehandling med rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab. Pasienter bør imidlertid observeres nøye for tegn på infeksjon dersom biologiske legemidler og/eller DMARDs blir brukt etter rituksimab behandling.

Maligniteter

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for kreftutvikling. Tilgjengelige data, basert på en begrenset erfaring med bruk av rituksimab til pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.8), synes så langt ikke å gi holdepunkt for økt kreftrisiko. En mulig økt risiko for utvikling av solide tumorer kan imidlertid ikke utelukkes på det nåværende tidspunkt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

Pasienter med titer fra humant anti-mus antistoff eller humant anti-kimært antistoff (HAMA/HACA) 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 rituksimab behandling var insidensen av klinisk relevant infeksjon mens de fikk rituksimab 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 rituksimab.

Graviditet

Det er kjent at IgG krysser placentabarrieren.

B-celle nivåer hos nyfødte barn etter maternell eksponering for rituksimab 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 rituksimab under graviditeten. Lignende effekter har blitt observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). På grunn av dette bør rituksimab bare brukes under graviditet dersom fordelen for mor og barn oppveier risikoen.

Amming

Det er ikke kjent om rituksimab utskilles i morsmelk hos mennesker. Ettersom maternell IgG utskilles i morsmelk, og rituksimab var påviselig i melk fra diende aper, bør kvinner ikke amme under behandling med rituksimab og i 12 måneder etter at rituksimab behandlingen er avsluttet.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av rituksimab på reproduktionsorganer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen (non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi)

Den totale sikkerhetsprofilen for rituksimab 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 rituksimab som monoterapi (som induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling) eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkningene som ble observert hyppigst hos pasienter som fikk rituksimab 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 rituksimab.

Inferisjose reaksjoner (hovedsakelig 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 cytokin frigjøringsyndrom, tumorlyse-syndrom), 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 rituksimab 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 anslås ut i fra tilgjengelige data).

Bivirkninger som bare er identifisert under overvåkning etter markedsføring, og hvor frekvensen ikke kunne beregnes, er listet under «ikke kjent».

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

Organklassesytem	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	PML	
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 ³	Sent forekommende nøytropeni ³ ,
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsrelaterte reaksjoner, angioødem	Hypersensitivitet		Anafylakse,	Tumorlyse-syndrom ⁴ , cytokin frigjørings-syndrom ⁴ , serumsyke,	Infusjonsrelatert, akutt, reversibel trombocytopeni ⁴
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 ⁵	Kranial nevropati, tap av andre sanser ⁵
Øyesykdommer		Lakrimasjonsforstyrrelse, konjunktivitt			Alvorlig synstap ⁵	
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus, øresmerter				Hørselstap ⁵

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjertesykdommer		⁺ Hjerteinfarkt ⁴ og ⁶ , ⁺ atrieflimmer, takykardi, hjertesykdom	⁺ Venstre Ventrikel- svikt, ⁺ supra- ventrikulær takykardi, ⁺ ventrikulær takykardi, ⁺ angina, ⁺ myokard ischemi, bradykardi	Alvorlige hjerter- lidelser ⁴ og ⁶	Hjertesvikt ⁴ og ⁶	
Karsykdommer		Hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon.			Vaskulitt (hovedsakelig kutan), leuko- cytoklastisk vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme ⁴ , respiratorisk sykdom, brystmerter, dyspné, økt hoste, rhinitt	Astma, bronchiolitis obliterans, lungesykdom, hypoksi	Interstitiell lunge- sykdom ⁷	Respirasjons- svikt ⁴	Lunge- infiltrasjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, diaré, smerte i abdomen, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi, anoreksi, irritasjon i hals	Utvidelse av abdomen		Gastro- intestinal perforasjon ⁷	
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett, ⁺ alopesi	Urtikaria, svette, nattesvette, ⁺ hudsykdom			Alvorlig bulløs hudreaksjon, Stevens- Johnson syndrome toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁷ ,	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni, myalgi, artralgi, ryggsmerter, nakkesmerter, smerter				
Sykdommer i nyre og urinveier					Nyresvikt ⁴	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssiden	Feber, frysninger, asteni, hodepine	Tumorsmerter, flushing, malaise, forkjølelses- syndrom, ⁺ fatigue, ⁺ skjelving, multiorgansvikt ⁴	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 se også avsnitt hematologiske bivirkninger nedenfor

⁴ se også avsnitt infusjonsrelaterte bivirkninger nedenfor. Sjeldne dødelige tilfeller er rapportert

⁵ tegn og symptomer på kranial nevropati. Forekom ved varierende tidspunkt opptil flere måneder etter avsluttet rituksimab terapi.

⁶ observert hovedsakelig hos pasienter med tidligere hjerteproblemer og /eller kardiotoxisk kjemoterapi og forekom oftest i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner

⁷ inkludert dødelige tilfeller

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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, fatigue, hodepine, irritasjon i hals, rhinitt, pruritus, smerter, takykardi, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlyse-syndrom. 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, pulmonalt ødem og akutt reversibel trombocytopeni. Forverring av eksisterende hjertesykdom som angina pectoris eller koronar hjertesvikt eller andre alvorlige hjertelidelser (hjertesvikt, myokard infarkt, atrieflimmer) pulmonalt ødem, multiorgansvikt, tumorlyse-syndrom, cytokin frigjøringsyndrom, 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 rituksimab-inneholdende behandling.

Infeksjoner

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

Lokalisert candida infeksjon og herpes zoster ble rapportert med høyere insidens i rituksimab-armen i randomiserte studier. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos omtrent 4 % av pasientene behandlet med rituksimab som monoterapi. Høyere frekvenser av infeksjoner totalt, inkludert grad 3 og 4 infeksjoner, ble observert under rituksimab 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 rituksimab-behandling. Flertallet av pasientene har fått rituksimab 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)) og hepatitt C virus. 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 rituksimab 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 Kaposi sarkom er sett hos pasienter behandlet med rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab 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 rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi ble grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R-FC 23 % vs. 12 % FC), nøytropeni (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 nøytropeni hos pasienter behandlet med rituksimab og kjemoterapi var imidlertid ikke assosiert med en høyere insidens av infeksjoner og parasittære sykdommer sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene, og nøytropenien ble ikke forlenget i rituksimab-gruppen. Studier av pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL har vist at opp til 25 % av pasientene, etter behandling med rituksimab pluss FC, fikk forlenget nøytropeni (telling av nøytrofile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ mellom dag 24 og dag 42 etter siste dose) eller fikk forsinket nøytropeni (telling av nøytrofile granulocytter under $1 \times 10^9/l$ senere enn dag 42 etter siste dose hos pasienter som tidligere ikke har hatt forlenget nøytropeni 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 nøytropeni som oppstod mer enn fire uker etter den siste infusjonen av rituksimab. 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 rituksimab 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 rituksimab som monoterapi ble kardiovaskulære bivirkninger rapportert hos 18,8 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hypotensjon og hypertensjon. Tilfeller av arytmier 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 rituksimab og observasjon. Hjerterbivirkninger ble rapportert som alvorlige bivirkninger (inkludert atrieflimmer, myokard infarkt, venstre ventrikkelsvikt, myokard iskemi) hos 3 % av pasientene behandlet med rituksimab sammenlignet med < 1 % av pasientene under observasjon. I studier som evaluerte rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi var insidensen av grad 3 og 4 hjerterytmier, i hovedsak supraventrikulære arytmier som takykardi og atrieflimmer, høyere i R-CHOP gruppen (14 pasienter, 6,9 %) sammenlignet med CHOP gruppen (3 pasienter, 1,5 %). Alle disse arytmiene oppstod i sammenheng med rituksimab infusjoner eller var forbundet med predisponerte tilstander som feber, infeksjon, akutt hjerteinfarkt eller preeksisterende 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 hjertevikt, 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 sykkluser), opplevde 4 pasienter (2 %) som ble behandlet med R-CHOP, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboemboliske 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) / 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 rituksimab for behandling av non-Hodgkins lymfom. I flertallet av disse tilfellene ble rituksimab gitt sammen med kjemoterapi.

IgG-nivåer

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

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

Hud- og underhudssykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert svært sjeldent.

Undergrupper av pasientpopulasjoner - rituksimab som monoterapi

Eldre pasienter (≥ 65 år):

Insidensen av alle bivirkninger av alle grader og av bivirkninger grad 3 eller 4 var lik hos eldre sammenlignet med yngre pasienter (< 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 rituksimab kurer, var lik med prosentandelen av pasienter som rapporterte bivirkninger ved oppstartsbehandling (alle bivirkninger og bivirkninger grad 3/4).

Undergrupper av pasientpopulasjoner - rituksimab kombinasjonsbehandling

Eldre pasienter (≥ 65 år)

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

Sammendrag av bivirkningsprofilen (revmatoid artritt)

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

Sikkerhetsprofilen for rituksimab 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 rituksimab (se pkt. 4.4)

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

Bivirkningstabell

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $\leq 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$), og svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene som ble observert hyppigst og ansett som forårsaket av rituksimab 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 rituksimab har progressiv multifokal leukoencefalopati (PMLE) (se pkt. 4.4) og serumsykdom-lignende reaksjon blitt rapportert etter markedsføring.

Tabell 2 Oppsummering av bivirkninger rapportert i kliniske studier eller fra overvåking etter markedsføring hos pasienter med revmatoid artritt som har fått rituksimab

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjoner	Bronkitt, sinusitt, gastroenteritt, tinea pedis			PML, hepatitt B-reaktivering
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni ¹		Forsinket nøytropeni ²	Serumsykdom-lignende reaksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	³ Infusjonsrelaterte reaksjoner (hypertensjon, kvalme, utslett, feber, kløe, urtikaria, irritasjon i halsen, hetetokter, hypotensjon, rhinitt, skjelvinger, takykardi, fatigue, orofaryngeal smerte, perifer ødem, erytem)		³ Infusjonsrelaterte 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		Hyperkolesterolemi			
Psykiatriske lidelser		Depresjon, angst			
Nevrologiske sykdommer	Modopine	Parestesi, migrene, svimmelhet, isjias			
Hjertesykdommer				Angina pectoris, atrieflimmer, hjertefeil, hjerteinfarkt	Atrieflutter
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi, diaré, gastro-øsofageal refluks, munnsår, øvre magesmerter			
Hud- og underhudssykdommer		Alopesi			Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom ⁵

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler og skjelett		Artralgi / muskel- og skjelettsmerter, artrose, bursitt			
Undersøkelser	Lave IgM-nivåer ⁴	Lave IgG-nivåer ⁴			

¹ Frekvenskategori stammer fra laboratorieverdier innsamlet som del av rutinemessige laboratoriemonitoringer i kliniske studier

² Frekvenskategori hentet fra data etter markedsføring.

³ Reaksjoner under eller innen 24 timer etter infusjon. Se også om infusjonsrelaterte reaksjoner nedenfor. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan skyldes hypersensitivitet og / eller virkningsmekanismen.

⁴ Inkluderer observasjoner samlet inn som en del av rutinemessige laboratoriemonitoreringer.

⁵ Inkluderer dødelige utfall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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 rituksimab var høyest i løpet av de første seks månedene og sank deretter. Dette skyldes hovedsakelig infusjonsrelaterte reaksjoner (mest frekvent i løpet av den første behandlingssyklus), forverring av RA og infeksjoner, som alle var hyppigst forekommende de første seks månedene av behandlingen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

De vanligste bivirkningene etter å ha fått rituksimab i kliniske studier var infusjonsrelaterte reaksjoner. Blant de 3189 pasientene som ble behandlet med rituksimab, opplevde 1135 (36 %) minst én infusjonsrelatert reaksjon mens 733/3189 (23 %) av pasientene opplevde én infusjonsrelatert reaksjon etter første eksponering for rituksimab. 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 produktet.

En studie ble designet for å evaluere effekten av en raskere infusjon med rituksimab 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 rituksimab. 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 var ca. 94 per 100 pasientår hos rituksimab-behandlede pasienter. Infeksjonene var fortrinnsvis milde eller moderate og besto hovedsakelig av øvre luftveisinfeksjoner og urveisinfeksjoner. Insidensen av infeksjoner som var alvorlige eller krevde i.v. antibiotikabehandling var omtrent 4 av 100 pasientår. Det var ingen signifikant økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner etter flere sykkluser med rituksimab. Infeksjoner i nedre luftveier (inkludert pneumoni) har vært rapportert i kliniske studier, med tilsvarende insidens i rituksimab-armen som i kontroll-armen.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati med fatalt utfall er rapportert etter bruk av rituksimab 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 rituksimab i kombinasjon med cytotoksisk kjemoterapi (se non-Hodgkins lymfom). Reaktivering av hepatitt B-infeksjon har også blitt rapportert i sjeldne tilfeller hos RA-pasienter som mottar rituksimab (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære bivirkninger

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ble rapportert med en insidens på 1,3 per 100 pasientår hos rituksimab-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 rituksimab. Disse tilfellene var hovedsakelig forbigående og milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Nøytropeni kan oppstå flere måneder etter administrering av rituksimab (se pkt. 4.4).

I placebokontrollerte perioder i kliniske studier, opplevde 0,94 % (13/1382) av rituksimab-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 underhudssykdommer

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

Unormale laboratorieresultater

Hypogammaglobulinemi (IgG eller IgM lavere enn nedre normalgrense) har blitt observert hos RA-pasienter behandlet med rituksimab. 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 og litterære tilfeller av hypogammaglobulinemi har blitt observert hos pediatriske pasienter behandlet med rituksimab, i noen tilfeller alvorlige og med behov for langtids immunoglobulin-substitusjonsterapi. Konsekvensene av nedsatt B-cellenivå hos pediatriske pasienter over lang tid er ukjent.

Sammenheng av bivirkningsprofilen (granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt)

I en klinisk studie på granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt ble 99 pasienter behandlet med rituksimab (375 mg/m² én gang ukentlig i 4 uker) og glukokortikoider (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er angitt i tabell 3 er alle bivirkninger som oppsto med en frekvens på $\geq 5\%$ i rituksimab-gruppen.

Tabell 3 **Bivirkninger som forekom hos $\geq 5\%$ av pasientene som fikk rituksimab, og med en høyere frekvens enn sammenligningsgruppen, i den pivotale kliniske studien ved 6 måneder**

Organklasser Bivirkning	Rituksimab (n = 99)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Urinveisinfeksjon	7 %
Bronkitt	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaryngitt	5 %
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni	7 %
Forstyrrelser i immunsystemet	
Cytokin frigjøringssyndrom	5 %
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hyperkalemi	5 %
Psykiatriske lidelser	
Insomnia	14 %
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	10 %
Tremor	10 %
Karsykdommer	
Hypertensjon	12 %
Flushing (rødme)	5 %
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	12 %
Dyspne	11 %
Neseblødning	11 %
Tett nese	6 %
Gastrointestinale sykdommer	
Diaré	18 %
Dyspepsi	6 %
Forstoppelse	5 %
Hud- og underhudssykdommer	
Akne	7 %
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelspasmer	18 %
Leddsmarter	15 %
Ryggsmerter	10 %
Muskelsvakheter	5 %
Muskel- og skjelettsmerter	5 %
Smerter i ekstremitetene	5 %
Generelle følelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Perifert ødem	16 %
Undersøkelser	
Nedsatt hemoglobin	6 %

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) i GPA og MPA klinisk studie ble definert som enhver bivirkning som forekommer innen 24 timer etter infusjon i sikkerhetspopulasjonen og som ble ansett av utprøver å være infusjonsrelatert. 99 pasienter ble behandlet med rituksimab og 12 % opplevd minst en IRR. Alle IRRs var CTC grad 1 eller 2. De vanligste IRRs inkludert cytokin frigjøringssyndrom, flushing (rødme), irritasjon i halsen, og tremor. Rituksimab ble gitt i kombinasjon med intravenøse glukokortikoider som kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av disse hendelsene.

Infeksjoner

I de 99 rituksimab-behandlede pasientene, 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 rituksimab-gruppen var lungebetennelse med en frekvens på 4 %.

Maligniteter

Forekomsten av kreft i rituksimab-behandlede pasienter i den kliniske studien på granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt var 2,00 per 100 pasientår ved studieslutt (når den siste pasienten hadde fullført oppfølgingsperioden). På grunnlag av standardiserte insidensratioer, vises insidensen av maligniteter å være lik den som tidligere er rapportert for pasienter med ANCA-assosierte vaskulitter.

Kardiovaskulære bivirkninger

Kardiale bivirkninger oppstått med en frekvens på ca. 273 per 100 pasientår (95 % KI 142-470) ved 6-måneders primært endepunkt. Frekvensen av alvorlige kardiale bivirkninger var 2,1 per 100 pasientår (95 % KI 3-15). De hyppigst rapporterte bivirkningene var takykardi (4 %) og arytmi (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 rituksimab etter markedsføring.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi (IgA, IgG eller IgM under nedre grense for normalverdi) er observert hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt og som ble behandlet med rituksimab. Etter 6 måneder i en aktiv kontrollert, randomisert, dobbelt-blind, multisenter, non-inferiority studie, var det i rituksimab-gruppen henholdsvis 27 %, 58 % og 51 % av pasientene med normale immunoglobulinnivåer ved baseline som hadde lav IgA, IgG og IgM nivåer, i forhold til 25 %, 50 % og 46 % i syklofosamid-gruppen. Det var ingen økt frekvens av det totale antallet infeksjoner eller alvorlige infeksjoner hos pasienter med lav IgA, IgG eller IgM.

Nøytropeni

I den aktiv kontrollert, randomisert, dobbelt-blinde, multisenter, non-inferiority studien av rituksimab hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt, utviklet 24 % av pasientene i rituksimab-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 rituksimab-behandlede pasienter. Effekten av flere rituksimab-doser og utvikling av nøytropeni hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Hud- og underhudssykdommer

Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, noen med dødelig utfall, er rapportert svært sjelden.

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 rituksimab intravenøs formulering i kliniske studier hos mennesker. Den høyeste intravenøse dosen av rituksimab 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 rituksimab. 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, ATC-kode: L01X C02

Rituzena er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

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 lysering. Mulige mekanismer for effektor-mediert celle lysering 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.

Antall perifere B-celler falt under normalverdi etter den første dosen med rituksimab. Hos pasienter behandlet for hematologiske maligniteter begynte bedringen av B-celler 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 granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt, er antallet perifere B-celler i blodet nedsatt til < 10 celler/mikrol etter to ukentlige infusjoner med rituksimab 375 mg/m², og forble ved dette nivået for de fleste pasienter opp til 6 måneder. De fleste pasientene (81 %) viste tegn til normalisering av B-celle nivået, med > 10 celler/mikrol ved 12 måneder, og økende til 87 % av pasientene ved 18 måneder.

Klinisk erfaring ved non-Hodgkins lymfom og ved kronisk lymfatisk leukemi

Follikulært lymfom

Monoterapi

Startbehandling, ukentlig for 4 doser

I den pivotale studien fikk 166 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL rituksimab 375 mg/m² som en intravenøs infusjon en 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 og 42 % partiell responsrate. 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 rituksimabs 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 underbygget av en trinnsvis regresjonsanalyse hvor følgende faktorer var identifisert som prognostiske faktorer: histologisk typing, bcl-2 positiv i utgangspunktet, resistens overfor siste kjemoterapi og «bulky» sykdom.

Startbehandling, ukentlig for 8 doser

I en multi-senter, en armet studie fikk 37 pasienter med residiv eller refraktær lav-gradig eller follikulær B-celle NHL, rituksimab 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 13,4 måneder (variasjon 5,3 til 38,9 måneder).

Startbehandling, «bulky» sykdom, ukentlig for 4 doser

I sammenslåtte data fra tilsammen tre studier, fikk 39 pasienter med residiv eller refraktær, «bulky» sykdom (enkeltesjoner ≥ 10 cm diameter), lav-gradig eller follikulær B-celle NHL rituksimab 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 16,5 måneder).

Gjentatt behandling, ukentlig for 4 doser

I en multi-senter, en armet 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 rituksimab kur, behandlet på nytt med rituksimab 375 mg/m² som intravenøs infusjon ukentlig i 4 uker. Tre av pasientene hadde tidligere fått to rituksimab 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 rituksimab 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 (cyklofosfamid 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 rituksimab 375 mg/m² i kombinasjon med CVP (R-CVP). Rituksimab 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 rituksimab 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. Nøkkelresultater fra alle fire studiene er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4 Oppsummering av nøkkelresultater fra fire randomiserte fase III studier som evaluerer nytteverdien av rituksimab i kombinasjon med forskjellige kjemoterapiregimer ved follikulært lymfom

Studie	Behandling, n	Median oppfølging, måneder	ORR, %	KR, %	Median TTF/PFS/ EFS mnd	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	3	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	69 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	17	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

PFS – progresjonsfri overlevelse

TTF – tid til behandlingssvikt

OS rates – overlevelsesheter ved analysetidspunktet

Diffuse store B-celle non-Hodgkins lymfom

I en randomisert, åpen studie fikk totalt 399 tidligere ubehandlede eldre pasienter (alder 60 til 80 år) med diffus storcellet B-celle lymfomer 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 prednison 40 mg/m²/dag på dagene 1-5) hver 3. uke i åtte sykluser, eller rituksimab 375 mg/m² pluss CHOP (R-CHOP). Rituzena ble administrert på første dag av behandlingssyklus.

Effektanalysen ved studieslutt inkluderte alle randomiserte pasienter (197 CHOP, 202 R-CHOP), og hadde en median oppfølgingstid på ca. 31 måneder. De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn på sykdoms karakteristikk og sykdomsstatus ved studiestart. Sluttanalysen bekreftet at R-CHOP behandling var forbundet med en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av

hendelsesfri 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 (responrater, 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, benmargs involvering) var risikorater 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 human anti-mus antistoff (HAMA) ble det ikke observert utvikling av antistoff. Av 356 pasienter som ble vurdert for human anti-mått antistoff (HACA), 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, cyklofosamid 250 mg/m², dag 1-3) hver 4. uke i 6 sykluser eller rituksimab i kombinasjon med FC (R-FC). Rituksimab 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 av 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 nukleosid-analog. Totalt 810 pasienter (403 R-FC, 407 FC) i førstelinje-studien (tabell 5a og tabell 5b) og 552 pasienter (276 R-FC, 276 FC) for residiverende/refraktær-studien (tabell 6) 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 5a). 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 stage I-III) (tabell 5b).

Tabell 5a Førstelinjebehandling ved kronisk lymfatisk leukemi
Oversikt over effektresultater for rituksimab 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 %
Responsrate (CR, nPR, or PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.

CR-rater	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Responsvarighet*	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 %

Response rate og CR-rater ble analysert ved hjelp av chi-kvadrat test. NR: not reached/ikke nådd n.a.: not applicable/ ikke relevant

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

**: gjelder bare pasienter som oppnådde CR;

Tabell 5b Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi
Hazard ratio av progresjonsfri overlevelse i henhold til Binet-stadium (ITT) – ved 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 progressjonsfri overlevelse (primære endepunkt) 30,6 måneder i R-CF-gruppen og 20,6 måneder i FC-gruppen ($p = 0,0002$, log-rank test). Nyttene med tanke på PFS var observert i nesten alle pasient-subgrupper 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 6 Behandling av residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi – oversikt over effekt av rituksimab 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	
Progressjonsfri 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 %
Response rate (CR, nPR, or PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR rate	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Varighet av response *	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 %

Response rate og CR rate analysert ved bruk av chi-kvadrat test. NR: ikke oppnådd (not reached) n.a.: uegnet (not applicable)

*: egner seg kun til pasienter som oppnådde en CR, nPR, PR

**: Kun egnet for pasienter som oppnådde en CR

Resultater fra andre støttende studier som bruker rituksimab i kombinasjon med andre kjemoterapiregimer (inkludert CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin og cladribin) ved behandling av

tidligere ubehandlet og/eller residiverende/refraktær KLL-pasienter har også vist høy total responsrate med nytteverdi for i henhold til overlevelsesheter, men med en noe høyere toksisitet (spesielt myelotoksitet). Disse studiene støtter bruken av rituksimab sammen med enhver kjemoterapi.

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

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presenter resultater fra studier med rituksimab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med follikulært lymfom og KLL. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Klinisk erfaring hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (Wegeners) og mikroskopisk polyangiitt

Totalt 197 pasienter i alderen 15 år eller eldre med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (75 %) og mikroskopisk polyangiitt (24 %) deltok og ble behandlet i en aktiv komparativ, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenter, non-inferiority studie.

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta enten oral syklofosfamid daglig (2 mg/kg/dag) i 3–6 måneder eller rituksimab (375 mg/m²) én gang per uke i 4 uker. Alle pasientene i syklofosfamid armen fikk azatioprin vedlikeholdsbehandling under oppfølging. Pasienter i begge studie-armene fikk 1000 mg puls intravenøs (i.v.) metylprednisolon (eller et annet ekvivalent-dose glukokortikoid) 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 start av studiebehandlingen.

Det primære effektmål var oppnåelse av full 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 rituksimab i forhold til syklofosfamid for komplett remisjon (CR) ved 6 måneder (tabell 7).

Effekten ble observert både for pasienter med nylig diagnostisert sykdom og for pasienter med tilbakevendende sykdom (tabell 8).

Tabell 7 Prosent av pasientene som oppnådde fullstendig remisjon etter 6 måneder («Intent-to-Treat Population»*)

	Rituksimab (n = 99)	Cyklofosfamid (n = 98)	Behandlingsforskjell (rituksimab-cyklofosfamid)
Andel	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b KI (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- KI = Konfidensintervall.

- * Verste enkelte 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 8 Fullstendig remisjon etter 6 måneder ved sykdomsstatus

	Rituksimab	Cyklofosfamid	Forskjell (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 rituksimab-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 rituksimab-gruppen sammenlignet med 4 i cyklofosfamid gruppen.

Gjentatt behandling med rituksimab

Basert på utprøvers skjønn, fikk 15 pasienter en ny kur med rituksimab-terapi for behandling av tilbakefall av sykdomsaktivitet som skjedde mellom 6 og 18 måneder etter den første kuren med rituksimab. De begrensede data fra den foreliggende studien utelukker konklusjoner om effekten av påfølgende kur av rituksimab hos pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt.

Fortsatt immunsuppressiv behandling kan være spesielt hensiktsmessig hos pasienter med risiko for tilbakefall (dvs. med en historie med tidligere tilbakefall og granulomatose med polyangiitt, eller pasienter med rekonstituering av B-lymfocytter i tillegg til PR3-ANCA ved oppfølging). Når remisjon med rituksimab har blitt oppnådd, kan fortsatt immunsuppressiv behandling overveies for å forhindre tilbakefall. Effekt og sikkerhet av rituksimab i vedlikeholdsbehandling er ikke klarlagt.

Laboratorieverdier

I alt 23/99 (23 %) av de rituksimab-behandlede pasienter i studien testet positivt for HACA ved 18 måneder. Ingen av de 99 rituksimab-behandlede pasienter var HACA-positive ved screening. Den kliniske relevansen av HACA formasjon i rituksimab-behandlede pasienter er uklar.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Non-Hodgkins lymfom

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 298 NHL pasienter som fikk en enkelt eller flere infusjoner med rituksimab som monoterapi eller i kombinasjon med CHOP (hvor rituksimab dosen varierte fra 100 til 500 mg/m²), var de typiske populasjonsestimatene for uspesifikk clearance (CL₁), spesifikk clearance (CL₂) samstyngvis påvirket av B-celler eller tumorbyrde, og sentralt distribusjonsvolum henholdsvis 0,14 l/dag, 0,59 l/dag og 2,7 l. Estimert median terminal halveringstid for rituksimab var 22 dager (variasjon 6,1 til 52 dager). Antall CD19-positive celler ved baseline og størrelsen på målare tumorlesjoner bidro til noe av variasjonen i CL₂ for rituksimab 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 tilstede 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 rituksimab. Denne analysen antyder at dosejustering av rituksimab i henhold til noen av de testede ko-variantene ikke forventes å resultere i en meningsfull reduksjon i dets farmakokinetiske variasjon.

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

Ved administrering av rituksimab 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 mikrogram/ml (variasjon, 16-582 mikrogram/ml) etter den første infusjonen til 550 mikrogram/ml (variasjon, 171-1177 mikrogram/ml) etter den åttende infusjonen.

Den farmakokinetiske profilen for rituksimab administrert som 6 infusjoner av 375 mg/m² i kombinasjon med 6 sykluser CHOP terapi var lik med den sett for rituksimab alene.

Kronisk lymfatisk leukemi

Rituksimab ble administrert som en intravenøs infusjon dosert ved første syklus med 375 mg/m² og deretter økt til 500 mg/m² hver syklus, totalt 5 doser i kombinasjon med fludarabin og cyklofosfamid hos KLL-pasienter. Gjennomsnittlig C_{max} (n = 15) var 408 mikrogram/ml (intervall, 97-764 mikrogram/ml) etter den femte 500 mg/m² infusjonen og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 32 dager (intervall, 14-62 dager).

Revmatoid artritt

Etter to intravenøse infusjoner med rituksimab 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 l/dag (intervall; 0,091 til 0,67 l/dag) og gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state 4,6 l (intervall, 1,7 til 7,51 l). Populasjonsfarmakokinetisk analyse av de samme dataene ga tilsvarende gjennomsnittsverdier for systemisk clearance og halveringstid, hhv. 0,26 l/dag og 20,4 dager. Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at BSA og kjønn var de mest signifikante kovariansene 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 lever- eller nyrefunksjon,

Farmakokinetikken til rituksimab ble bestemt etter to intravenøse (i.v.) doser av 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 mikrogram/ml for 2 x 500 mg doser og fra 298 til 341 mikrogram/ml for 2 x 1000 mg doser. Etter andre infusjon varierte gjennomsnittlig C_{max} fra 183 til 198 mikrogram/ml for 2 x 500 mg doser og fra 355 til 404 mikrogram/ml for 2 x 1000 mg doser. 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 for rituksimab ble undersøkt etter to i.v. 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 mikrogram/ml for 2 x 500 mg dosen og 317 til 370 mikrogram/ml for 2 x 1000 mg dosen. C_{max} etter andre infusjon var 207 mikrogram/ml for 2 x 500 mg dosen og varierte fra 377 til 386 mikrogram/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 parametere tilsvarende hos populasjonen som ikke hadde respondert tilfredsstillende på anti-TNF legemidler, med en gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon på 369 mikrogram/ml og en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 19,2 dager.

Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Basert på farmakokinetisk analyse av data fra 97 pasienter med granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt som fikk 375 mg/m² rituksimab en gang i uken i fire doser, var estimert median terminal halveringstid 23 dager (intervall 9 til 49 dager). Gjennomsnittlig clearance og distribusjonsvolum for rituksimab var henholdsvis 0,313 l/dag (intervall, 0,116 til 0,726 l/dag) og

4,50 l (2,25 til 7,39 l). De farmakokinetiske parameterne for rituksimab hos disse pasientene ligner på dem som er observert hos pasienter med revmatoid artritt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rituksimab er vist å ha høy spesifisitet til CD20 antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier hos cynomolgusaper 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 postnatalt 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 toksisitetsstudier i cynomolgusaper ble det ikke observert noen skadelige effekter på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Trinatriumsitratdihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom rituksimab og polyvinylklorid- eller polyetylen-infusjonsposer eller infusjonsnett.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
4 år

Fertynne løsning

Ferdig tilberedt infusjonsløsning med rituksimab er fysikalsk og kjemisk stabil i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og deretter 12 timer ved romtemperatur (høyst 30 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Om løsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser 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). Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter at legemidlet er fortynnet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare 50 ml hetteglass (type I) med butylgummipropp, inneholdende 500 mg rituksimab i 50 ml. Pakninger på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Trekk opp den forskrevne mengde Rituzena aseptisk og fortynn til en beregnet konsentrasjon på 1 mg/ml til 4 mg/ml rituksimab i en infusjonspose som inneholder steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % D-glukose i vann. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1206/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2017
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG ER AV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

CELLTRION Inc.,
20 Academy ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Sør-Korea

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Storbritannia

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY
Storbritannia

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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 milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Ekstra risikominimeringstiltak**

Ikke-onkologiske indikasjoner:

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å forskrive Rituzena er utstyrt med følgende:

Produktinformasjon

Informasjon til forskrivende lege

Pasientinformasjon

Pasientkortet

Informasjon til legen om Rituzena bør inneholde følgende hovedelementer:

- Behovet for tett oppfølging under administrasjon i omgivelser der det er fullt gjenopplivningsutstyr tilgjengelig
- Viktigheten av å sjekke pasientene, før Rituzena behandling, for infeksjoner, for immunsuppresjon, for tidligere/nåværende medisiner som påvirker immunsystemet og for nyliggjennomgått eller planlagt vaksiner
- Behovet for å overvåke pasienter for infeksjoner, særlig PML, under og etter Rituzena behandling
- Detaljert informasjon om risikoen for PML, behovet for tidlig diagnostisering av PML og hensiktsmessige tiltak for å diagnostisere PML
- Behovet for å gi råd til pasientene om risikoen for infeksjoner og PML, inkludert symptomene som pasientene skal være klar over og behovet for å kontakte lege umiddelbart dersom de opplever noen symptomer.
- Behovet for å gi pasienten pasientkortet ved hver infusjon

Pasientinformasjonen for Rituzena bør inneholde følgende hovedelementer:

- Detaljert informasjon om risikoen for infeksjoner og PML
- Informasjon om tegn og symptomer på infeksjoner, spesielt PML, og behovet for å kontakte lege umiddelbart dersom de opplever noen symptomer
- Viktigheten av å dele denne informasjonen med sin partner eller omsorgsperson
- Informasjon om pasientkortet

Pasientkortet for Rituzena 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

Onkologiske indikasjoner:

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å forskrive Rituzena er utstyrt med følgende:

Produktinformasjon

Informasjon til legen

Informasjon til legen om Rituzena bør inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjon om at legemidlet kun skal administreres intravenøst for å unngå administrasjonsfeil

Informasjonen til legen og pasientinformasjonen skal godkjennes av nasjonale myndigheter før distribusjon, og pasientkortet skal inkluderes som en del av den indre pakningen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rituzena 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 100 mg rituksimab
1 ml inneholder 10 mg rituksimab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSGRØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
100 mg / 10 ml
2 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1206/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

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

Rituzena 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rituzena 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 500 mg rituksimab
1 ml inneholder 10 mg rituksimab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSGRØNDELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
500 mg / 50 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1206/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNISKER**

PC:
ST:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rituzena 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
rituksimab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. ANNET

TEKST I PASIENTKORTET FOR IKKE-ONKOLOGISKE INDIKASJONER

<u>Rituzena pasientkort for</u> <u>ikke-onkologiske indikasjoner</u>	Hva bør jeg ellers vite noe om?
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 Rituzena • 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 din leges 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 Rituzena. Behold dette kortet i 2 år etter din siste dose med Rituzena. Dette på grunn av at bivirkninger kan utvikles flere måneder etter du har stoppet behandlingen. Når skal jeg ikke bruke Rituzena? Du skal ikke bruke Rituzena 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?	I sjeldne tilfeller kan Rituzena 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 Rituzena. Hvor kan jeg få mer informasjon? Vennligst se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon. Datoer for behandlingsstart 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

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 Rituzena.	opp søker helsepersonell. Vennligst ta kontakt med legen eller sykepleieren din hvis du har noen spørsmål rundt informasjonen i dette kortet.
--	---

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rituzena 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning rituksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, farmasøyt 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 Rituzena er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rituzena
3. Hvordan du bruker Rituzena
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rituzena
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rituzena er og hva det brukes mot

Hva Rituzena er

Rituzena inneholder virkestoffet «rituksimab». Dette er en type protein som kalles «monoklonale antistoff». Det er utformet for å binde til en type hvite blodlegemer som kalles «B-lymfocytter». Når rituksimab bindes til overflaten av disse cellene, gjør rituksimab at cellen dør.

Hva Rituzena brukes mot

Rituzena kan brukes til behandling av flere ulike sykdommer hos voksne. Legen din kan forskrive Rituzena til behandling av:

a) Non-Hodgkins lymfom

Dette er en sykdom i lymfesystemet (del av immunsystemet) som påvirker B-lymfocytterne. Rituzena kan brukes alene eller sammen med andre legemidler som kalles «kjemoterapi».

b) Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den vanligste formen av leukemi hos voksne. KLL påvirker B-lymfocytterne som har opphav i benmargen og utvikler seg videre i lymfeknutene. Pasienter med KLL har for mange unormale lymfocytter, som hoper seg opp hovedsakelig i benmargen og blod. Spredningen av disse unormale B-lymfocytterne forårsaker symptomene du kan ha. Rituzena sammen med kjemoterapi ødelegger disse cellene.

c) Granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Rituzena brukes sammen med kortikosteroider til å fremkalle bedring av sykdommene granulomatose med polyangiitt (tidligere kalt Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitt. Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt er to former for betennelse i blodårene som i hovedsak påvirker lungene og nyrene, men sykdommene kan også påvirke andre organer. B-lymfocytter er involvert i årsaken til disse tilstandene.

2. Hva du må vite før du bruker Rituzena

Bruk ikke Rituzena 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 hjertefeil eller alvorlig ukontrollert hjertesykdom og har granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt.

Bruk ikke Rituzena dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Rituzena.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Rituzena dersom:

- du tidligere har hatt eller har hepatitt infeksjon nå. Dette er på grunn av at Rituzena i noen få tilfeller kan føre til at hepatitt B infeksjonen blir aktiv igjen, noe som i svært sjeldne tilfeller kan være dødelig.
- du noen gang har hatt hjerteproblemer (slik 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 Rituzena. Legen din må muligens følge nøye opp behandlingen med Rituzena.

Hvis du har granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt, informer også legen din:

- dersom du tror du kan ha en infeksjon, selv en mild infeksjon som forkjølelse. Cellene som påvirkes av Rituzena bidrar til å bekjempe infeksjon, og du skal vente inntil infeksjonen har gått over før du blir gitt Rituzena. Vennligst også informer legen din dersom du ofte har hatt infeksjoner tidligere eller lider av alvorlige infeksjoner.
- dersom du kan ha behov for noen vaksiner i nær framtid, inklusive vaksiner for å reise til andre land. Enkelte vaksiner bør ikke gis samtidig med Rituzena eller i månedene etter at du har fått Rituzena. Legen din vil undersøke om du bør ta noen vaksiner før du får Rituzena.

Barn og ungdom

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du, eller ditt barn, er under 18 år. Dette fordi det finnes lite informasjon om bruk av Rituzena hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rituzena

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette er fordi Rituzena kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan Rituzena 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 Rituzena. Dette er fordi noen personer opplever et fall i blodtrykket når de blir gitt Rituzena.
- du noen gang har tatt legemidler som påvirker immunsystemet – som for eksempel 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 Rituzena.

Graviditet og amming

Du må informere lege eller sykepleier dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi Rituzena kan gå gjennom morkaken og påvirke barnet ditt.

Dersom du kan bli gravid, må du og din partner bruke et sikkert prevensjonsmiddel under

behandlingen med Rituzena. Du må også bruke dette 12 måneder etter din siste behandling med Rituzena.

Du må ikke amme barnet ditt mens du behandles med Rituzena. Du må heller ikke amme barnet ditt 12 måneder etter din siste behandling med Rituzena. Dette er fordi Rituzena muligens kan skilles ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om Rituzena påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan Rituzena gis

Hvordan det gis

Rituzena 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.

Rituzena vil alltid bli gitt som «drypp» (intravenøs infusjon).

Legemidler som blir gitt før du får Rituzena

Før du får Rituzena, 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 Rituzena*
Rituzena vil bli gitt til deg én gang i uken i 4 uker. Gjentatte behandlingssykluser med Rituzena er mulig.
- *Hvis du behandles med Rituzena sammen med kjemoterapi*
Rituzena vil bli gitt til deg på samme dag som du får kjemoterapi. Dette er vanligvis gitt hver 3. uke opptil 8 ganger.

b) Hvis du behandles for kronisk lymfatisk leukemi

Når du behandles med Rituzena sammen med kjemoterapi vil du få Rituzena hver 28. dag til du har fått 6 doser. Kjemoterapien bør gis etter Rituzena-infusjonen. Legen din vil avgjøre om du bør få annen behandling samtidig.

c) Hvis du behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Behandling med Rituzena skjer i fire separate infusjoner gitt med én ukes mellomrom. Et kortikosteroid vil vanligvis bli gitt ved injeksjon før oppstart av Rituzena-behandling. Legen din kan starte behandling av tilstanden din på et hvilket som helst tidspunkt ved å gi et kortikosteroid som tas gjennom munnen.

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 livstruende.

Infusjonsreaksjoner

Under eller i løpet av de første 2 timene etter den første infusjonen kan du få feber, frysninger og skjelvinger. Mindre hyppig kan noen pasienter ha smerter ved infusjonsstedet, blemmer, kløe, sykdomsfølelse, tretthet, hodepine, pustebesvær, hevelse av tunge og hals, kløende eller rennende nese,

oppkast, rødme eller hjertebank, hjerteanfall eller lavt antall blodplater. Hvis du har hjertesykdom eller angina, kan disse infusjonsreaksjonene forverres. **Informér straks personen som gir deg infusjonen** dersom du 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 Rituzena hvis disse reaksjonene er alvorlige.

Infeksjoner

Informér 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, problemer med å gå eller mister synet – dette kan skyldes en svært sjelden, alvorlig infeksjon i hjernen, som har vært dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få lettere infeksjoner under behandlingen med Rituzena.

Ofte er dette forkjølelser, men det har også vært tilfeller av lungebetennelse eller urinveisinfeksjon. Disse er listet opp under «andre bivirkninger».

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 har noen av disse symptomene.**

Andre bivirkninger inkluderer:

a) Hvis du 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, noen ganger med feber, eller lavt antall blodceller som kalles blodplater
- sykdomsfølelse (kvalme)
- flekkvis håravfall 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 «laktatdehydrogenase» (LDH) i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet
- unormal følelse i huden - sånn 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, øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- øresus, smerter i øret
- hjerteproblemer – som f.eks. hjerteinfarkt og 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

- oppkast, diaré, magesmerter, irritasjon eller sår i hals og munnen, vanskeligheter med å svelge, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- spiseforstyrrelser, spiser ikke nok, medfører vekttap
- elveblest, økt svetting, nattsvette
- muskelproblemer – som stramme muskler, ledd- eller muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter
- 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 f.eks. endring i hvordan ting smaker
- hjerteproblemer – som f.eks. redusert hjerterytme eller brystsmertor (angina)
- astma, for like 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, lammelse i ansiktet
- hjertesvikt
- betennelse i blodkar inkludert de som fører til hudsymptomer
- respirasjonssvikt
- skade på veggen i tarmen (perforering)
- alvorlige hudproblemer som medfører sår som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med sår, kan oppstå på huden eller på slimhinner, som 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 og tap av andre sanser.

b) Hvis du behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner, for eksempel lungebetennelser, urinveisinfeksjoner (smerte ved vannlating), forkjølelser og herpes-infeksjoner
- allergiske reaksjoner, som vanligvis oppstår i løpet av en infusjon, men som også kan forekomme opp til 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
- tett nese
- stramme eller smertefulle muskler
- smerter i muskler eller i 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, i nesen, i kjønnsorganer eller på øyelokkene, og feber kan forekomme.
- tilbakefall av en tidligere hepatitt B-infeksjon

Rituzena kan også forårsake endringer i laboratorietester som utføres av legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Rituzena

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). 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 ikke lenger er nødvendig. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rituzena

- Virkestoffet i Rituzena er rituksimab. Hetteglasset inneholder 100 mg rituksimab. Hver ml med konsentrat inneholder 10 mg rituksimab.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Rituzena ser ut og innholdet i pakningen

Rituzena er en klar, fargeløs væske, og leveres som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass. Pakningen inneholder 2 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Storbritannia

og

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY
Storbritannia

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvisninger rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran

Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67613859

Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 1223 424444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MT/AAAA

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rituzena 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning rituksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, farmasøyt 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 Rituzena er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rituzena
3. Hvordan du bruker Rituzena
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rituzena
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rituzena er og hva det brukes mot

Hva Rituzena er

Rituzena inneholder virkestoffet «rituksimab». Dette er en type protein som kalles «monoklonale antistoff». Det er utformet for å binde seg til en type hvite blodlegemer som kalles «B-lymfocytter». Når rituksimab bindes til overflaten av disse cellene gjør rituksimab at cellen dør.

Hva Rituzena brukes mot

Rituzena kan brukes til behandling av flere ulike sykdommer hos voksne. Legen din kan forskrive Rituzena til behandling av:

a) Non-Hodgkins lymfom

Dette er en sykdom i lymfesystemet (del av immunsystemet) som påvirker B-lymfocytterne. Rituzena kan brukes alene eller sammen med andre legemidler som kalles «kjemoterapi».

b) Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den vanligste formen av leukemi hos voksne. KLL påvirker B-lymfocytterne som har opphav i benmargen og utvikler seg videre i lymfeknutene. Pasienter med KLL har for mange unormale lymfocytter, som hopper seg opp hovedsakelig i beinmargen og blod. Spredningen av disse unormale B-lymfocytterne forårsaker symptomene du kan ha. Rituzena sammen med kjemoterapi ødelegger disse cellene.

c) Granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Rituzena brukes sammen med kortikosteroider til å fremkalle bedring av sykdommene granulomatose med polyangiitt (tidligere kalt Wegeners granulomatose) eller mikroskopisk polyangiitt. Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt er to former for betennelse i blodårene som i hovedsak påvirker lungene og nyrene, men sykdommene kan også påvirke andre organer. B-lymfocytter er involvert i årsaken til disse tilstandene.

2. Hva du må vite før du bruker Rituzena

Bruk ikke Rituzena 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 hjertefeil eller alvorlig ukontrollert hjertesykdom og har granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt.

Bruk ikke Rituzena dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Rituzena.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Rituzena dersom:

- du tidligere har hatt eller har hepatitt infeksjon nå. Dette er på grunn av at Rituzena i noen få tilfeller kan føre til at hepatitt B infeksjonen blir aktiv igjen, noe som i svært sjeldne tilfeller kan være dødelig.
- du noen gang har hatt hjerteproblemer (slik som angina, hjertebrann 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 Rituzena. Legen din må muligens følge nøye opp behandlingen med Rituzena.

Hvis du har granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt, informer også legen din:

- dersom du tror du kan ha en infeksjon, selv en mild infeksjon som forkjølelse. Cellene som påvirkes av Rituzena bidrar til å bekjempe infeksjon, og du skal vente inntil infeksjonen har gått over før du blir gitt Rituzena. Vennligst også informer legen din dersom du ofte har hatt infeksjoner tidligere eller lider av alvorlige infeksjoner.
- dersom du kan ha behov for noen vaksiner i nær framtid, inklusive vaksiner for å reise til andre land. Enkelte vaksiner bør ikke gis samtidig med Rituzena eller i månedene etter at du har fått Rituzena. Legen din vil kunne søke om du bør ta noen vaksiner før du får Rituzena.

Barn og ungdom

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du, eller ditt barn, er under 18 år. Dette fordi det finnes lite informasjon om bruk av Rituzena hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rituzena

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette er fordi Rituzena kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan Rituzena 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 Rituzena. Dette er fordi noen personer opplever et fall i blodtrykket når de blir gitt Rituzena.
- du noen gang har tatt legemidler som påvirker immunsystemet – som for eksempel 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 Rituzena.

Graviditet og amming

Du må informere lege eller sykepleier dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi Rituzena kan gå gjennom morkaken og påvirke barnet ditt.

Dersom du kan bli gravid, må du og din partner bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen med Rituzena. Du må også bruke dette 12 måneder etter din siste behandling med Rituzena.

Du må ikke amme barnet ditt mens du behandles med Rituzena. Du må heller ikke amme barnet ditt 12 måneder etter din siste behandling med Rituzena. Dette er fordi Rituzena muligens kan skilles ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om Rituzena påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan Rituzena gis

Hvordan det gis

Rituzena 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 tilfelle du får bivirkninger.

Rituzena vil alltid bli gitt som «drypp» (intravenøs infusjon).

Legemidler som blir gitt før du får Rituzena

Før du får Rituzena, 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 Rituzena*
Rituzena vil bli gitt til deg én gang i uken i 4 uker. Gjentatte behandlingssykluser med Rituzena er mulig.
- *Hvis du behandles med Rituzena sammen med kjemoterapi*
Rituzena vil bli gitt til deg på samme dag som du får kjemoterapi. Dette er vanligvis gitt hver 3. uke opptil 8 ganger.

b) Hvis du behandles for kronisk lymfatisk leukemi

Når du behandles med Rituzena sammen med kjemoterapi vil du få Rituzena hver 28. dag til du har fått 6 doser. Kjemoterapien bør gis etter Rituzena-infusjonen. Legen din vil avgjøre om du bør få annen behandling samtidig.

c) Hvis du behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Behandling med Rituzena skjer i fire separate infusjoner gitt med én ukes mellomrom. Et kortikosteroid vil vanligvis bli gitt ved injeksjon før oppstart av Rituzena-behandling. Legen din kan starte behandling av tilstanden din på et hvilket som helst tidspunkt ved å gi et kortikosteroid som tas gjennom munnen.

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 livstruende.

Infusjonsreaksjoner

Under eller i løpet av de første 2 timene etter den første infusjonen kan du få feber, frysninger og skjelvinger. Mindre hyppig kan noen pasienter ha smerter ved infusjonsstedet, blemmer, kløe, sykdomsfølelse, tretthet, hodepine, pustebesvær, hevelse av tunge og hals, kløende eller rennende nese, oppkast, rødme eller hjertebank, hjerteanfall eller lavt antall blodplater. Hvis du har hjertesykdom eller angina, kan disse infusjonsreaksjonene forverres. **Inform straks personen som gir deg infusjonen** dersom du 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 Rituzena hvis disse reaksjonene er alvorlige.

Infeksjoner

Inform 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, problemer med å gå eller mistet synet - dette kan skyldes en svært sjelden, alvorlig infeksjon i hjernen, som har vært dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Du kan få lettere infeksjoner under behandlingen med Rituzena.

Ofte er dette forkjølelser, men det har også vært tilfeller av lungebetennelse eller urinveisinfeksjon. Disse er listet opp under «andre bivirkninger».

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 har noen av disse symptomene.**

Andre bivirkninger inkluderer:

a) Hvis du behandles for non-Hodgkin 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, noen ganger med feber, eller lavt antall blodceller som kalles blodplater
- sykdomsfølelse (kvalme)
- flekkvis hårfall på hodet, frysninger, hodepine
- redusert immunforsvar – på grunn av lavere nivåer av antistoffer som kalles immunoglobuliner (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, soppiinfeksjoner, 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 «laktatdehydrogenase» (LDH) i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet
- unormal følelse i huden - sånn 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, øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- øresus, smerter i øret

- hjerteproblemer – som f.eks. hjerteinfarkt og 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
- oppkast, diaré, magesmerter, irritasjon eller sår i hals og munnen, vanskeligheter med å svelge, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- spiseforstyrrelser, spiser ikke nok, medfører vekttap
- elveblest, økt svetting, nattsvette
- muskelproblemer – som stramme muskler, ledd- eller muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter
- 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 f.eks. endring i hvordan ting smaker
- hjerteproblemer – som f.eks. redusert hjerterytme eller brystsmarter (angina)
- astma, for like 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, lammelse i ansiktet
- hjertesvikt
- betennelse i blodkar inkludert de som fører til hudsymptomer
- respirasjonssvikt
- skade på veggen i tarmen (perforering)
- alvorlige hudproblemer som medfører sår som kan være livstruende. Rødhet, ofte forbundet med sår, kan oppstå på huden eller på slimhinner, som 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
- nerverestap, tap av andre sanser.

b) Hvis du behandles for granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner, for eksempel lungebetennelser, urinveisinfeksjoner (smerte ved vannlating), forkjølelser og herpes-infeksjoner
- allergiske reaksjoner, som vanligvis oppstår i løpet av en infusjon, men som også kan forekomme opp til 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
- tett nese
- stramme eller smertefulle muskler
- smerter i muskler eller i 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

Rituzena kan også forårsake endringer i laboratorietester som utføres av legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Rituzena

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). 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 ikke lenger er nødvendig. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rituzena

- Virkestoffet i Rituzena er rituksimab. Hetteglasset inneholder 500 mg rituksimab. Hver ml med konsentrat inneholder 10 mg rituksimab.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Rituzena ser ut og innholdet i pakningen

Rituzena er en klar, fargeløs væske, og leveres som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et

hetteglass. Pakningen inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Storbritannia

og

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY
Storbritannia

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet og søknader rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

Tel: +43 1 97 99 860

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: +421 2 3240 9422

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

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