

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

MabThera 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

MabThera 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

MabThera 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hver ml indeholder 10 mg rituximab.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg rituximab.

MabThera 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hver ml indeholder 10 mg rituximab.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg rituximab.

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

Hjælpestoffer med kendte virkninger

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 2,3 mmol (52,6 mg) natrium.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 11,5 mmol (263,2 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs væske med en pH-værdi på 6,2-6,8 og osmolalitet på 324-396 mOsmol/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

MabThera er indiceret hos voksne til følgende indikationer:

Non-Hodgkin-lymfom (NHL)

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

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

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

MabThera er, i kombination med CHOP-kemoterapi (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon), indiceret til behandling af voksne patienter med CD20 positivt, diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom. MabThera er, i kombination med kemoterapi, indiceret til behandling af pædiatriske patienter (fra  $\geq 6$  måneder til  $< 18$  år) med tidligere ubehandlet CD20 positivt diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) i fremskredent sygdomsstadie, Burkitt lymfom (BL)/Burkitt leukæmi (akut leukæmi i modne B-celler) (B-ALL) eller Burkitt-lignende lymfom (BLL).

#### Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

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

Se pkt. 5.1 for yderligere information.

#### Reumatoid artrit

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

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

#### Granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis

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

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

#### Pemfigus vulgaris

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

#### Præmedicinering og profylaktiske lægemidler

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

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

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

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

Hos patienter med reumatoid arthritis, GPA, MPA eller PV, bør præmedicinering i form af 100 mg methylprednisolon intravenøst gives 30 minutter før hver MabThera-infusion for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner.

Hos voksne patienter med GPA eller MPA anbefales det at give methylprednisolon intravenøst i 1-3 dage i en dosis på 1000 mg pr. dag inden den første MabThera-infusion (sidste dosis methylprednisolon kan gives samme dag som første MabThera-infusion). Dette bør efterfølges af prednison oralt, 1 mg/kg/dag (dog højst 80 mg/dag og nedtitreret så hurtigt som muligt afhængigt af det kliniske behov) under og efter de 4 ugers induktionsbehandling med MabThera.

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

#### *Pædiatrisk population*

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

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

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

#### Dosering

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

#### Non-Hodgkin-lymfom

## *Follikulær non-Hodgkin-lymfom*

### Kombinationsbehandling

Den anbefalede dosis af MabThera i kombination med kemoterapi til induktionsbehandling hos tidligere ubehandlede patienter eller patienter med recidiveret/refraktært follikulært lymfom er 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal pr. behandlingsserie i op til 8 serier.

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

### Vedligeholdelsesbehandling

- Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

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

- Recidiveret/refraktært follikulært lymfom

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

### Monoterapi

- Recidiveret/refraktært follikulært lymfom

Den anbefalede dosis af MabThera monoterapi til induktionsbehandling hos voksne patienter med grad III-IV follikulært lymfom, som er resistente over for behandling med kemoterapi eller som er i deres anden eller efterfølgende recidiv efter kemoterapi, er 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal, givet som intravenøs infusion én gang ugentligt i 4 uger.

Til genbehandling med MabThera monoterapi til patienter, som har responderet på tidligere behandling med MabThera monoterapi for recidiveret/refraktært follikulært lymfom, er den anbefalede dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal, givet som en intravenøs infusion én gang ugentligt i 4 uger (se pkt. 5.1).

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

MabThera bør anvendes i kombination med CHOP kemoterapi. Den anbefalede dosis er 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade, administreret på dag 1 i hver kemoterapiserie i 8 serier efter intravenøs infusion af glukokortikoid-komponenten i CHOP. Sikkerhed og effekt af MabThera er ikke påvist i kombination med andre kemoterapiregimer til behandling af diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom.

### Dosisjusteringer under behandlingen

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

### Kronisk lymfatisk leukæmi

Den anbefalede dosis af MabThera i kombination med kemoterapi til tidligere ubehandlede patienter og til relaps/refraktære patienter er 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade, som gives på dag 0 af første behandlingsserie, efterfulgt af 500 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade på dag 1 af hver af de følgende serier, i alt 6 serier. Kemoterapien skal gives efter infusionen med MabThera.

### Reumatoid artrit

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

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

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

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

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

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

#### *Induktion af remission hos voksne*

Den anbefalede dosis af MabThera til induktion af remission hos voksne patienter med GPA og MPA er 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal, administreret som intravenøs infusion, én gang ugentligt i 4 uger (4 infusioner i alt).

#### *Vedligeholdelsesbehandling hos voksne*

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

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

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

### Pemfigus vulgaris

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

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

#### *Vedligeholdelsesbehandling*

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

#### *Behandling af recidiv*

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

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

#### Særlige populationer

##### *Pædiatrisk population*

##### Non-Hodgkin-lymfom

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

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

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

**Tabel 1 Doser og administration af MabThera hos pædiatriske patienter med non-Hodgkin-lymfom**

Serie	Behandlingsdag	Administrationsdetaljer
Præfase (COP)	MabThera gives ikke	-
Induktionsbehandling 1 (COPDAM1)	Dag -2 (svarende til dag 6 af præfasen) 1. MabThera infusion	I løbet af den 1. induktionsbehandling gives prednison som en del af kemoterapien og administreres før MabThera.
	Dag 1 2. MabThera infusion	MabThera gives 48 timer efter den 1. infusion af MabThera.
Induktionsbehandling 2 (COPDAM2)	Dag -2 3. MabThera infusion	I 2. induktionsbehandling gives prednison ikke sammen med MabThera administrationen.

Serie	Behandlingsdag	Administrationsdetaljer
	Dag 1 4. MabThera infusion	MabThera gives 48 timer efter 3. infusion af MabThera.
Konsoliderings- behandling 1 (CYM/CYVE)	Dag 1 5. MabThera infusion	Prednison gives ikke sammen med MabThera administrationen.
Konsoliderings- behandling 2 (CYM/CYVE)	Dag 1 6. MabThera infusion	Prednison gives ikke sammen med MabThera administrationen.
Vedligeholdelses- behandling 1 (M1)	Dag 25 til 28 af konsoliderings- behandling 2 (CYVE) MabThera gives ikke	Starter når det perifere celletal er normaliseret efter konsolideringsbehandling 2 (CYVE) til ANC > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l og antal blodplader > 100 x 10 <sup>9</sup> /l
Vedligeholdelses- behandling 2 (M2)	Dag 28 af vedligeholdelses- behandling 1 (M1) MabThera gives ikke	-
ANC = Absolut neutrofil; COP = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; COPDAM = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Doxorubicin, Methotrexat; CYM = CYtarabin (Aracytin, Ara-C), Methotrexat; CYVE = CYtarabin (Aracytin, Ara-C), VEposid (VP16)		

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

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

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

#### *Induktion af remission*

Den anbefalede dosis af MabThera til induktion af remission hos pædiatriske patienter med svær, aktiv GPA eller MPA er 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal administreret som intravenøs infusion én gang ugentligt i fire uger.

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

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

#### *Ældre*

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

#### Administration

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

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

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

#### Første infusion

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

#### Efterfølgende infusioner

##### *Alle indikationer*

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

##### *Pædiatriske patienter – non-Hodgkin-lymfom*

#### Første infusion



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

#### Efterfølgende infusioner

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

#### *Kun reumatoid artrit*

#### Alternativ efterfølgende hurtigere infusionshastighed

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

Aktive, alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Svært immunkompromitterede patienter

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

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

Aktive, alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Svært immunkompromitterede patienter

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

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

### Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

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

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

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

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

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

### Non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

Det sæt af reaktioner, der omfatter cytokinfrigivelsessyndrom, tumorlysesyndrom samt anafylaktiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner beskrives nedenfor. De er ikke specifikt forbundne med administrationsvejen for MabThera og kan ses med begge formuleringer.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Hjertesygdomme*

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

#### *Hæmatologisk toksicitet*

Selvom MabThera ikke er myelosuppressivt ved monoterapi, bør forsigtighed udvises, når det overvejes at behandle patienter med neutrofilital på  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eller trombocytal på  $< 75 \times 10^9/l$ , fordi de kliniske erfaringer hos denne population er begrænsede. MabThera er blevet anvendt til 21 patienter, som havde fået

foretaget autolog knoglemarvstransplantation, og til andre risikogrupper med formodet nedsat knoglemarvsfunktion uden at fremkalde myelotoksicitet.

Regelmæssige, fuldstændige blodtællinger, inklusive neutrofil- og trombocytællinger, bør udføres under MabThera-behandling.

### *Infektioner*

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

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

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

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

### *Vaccinationer*

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

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

### *Hudreaktioner*

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

### *Pædiatrisk population*

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

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

#### *Populationer med reumatoid artrit, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat (MTX)*

Anvendelse af MabThera hos patienter, som ikke tidligere har været behandlet med MTX, anbefales ikke, da et favorabelt risk/benefit-forhold ikke er blevet fastlagt.

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

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

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

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

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

#### *Hjertesygdomme*

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

### *Infektioner*

Baseret på MabTheras virkningsmekanisme og viden om, at B-celler spiller en vigtig rolle i at vedligeholde den normale immunrespons, kan patienterne have en øget risiko for at få en infektion efter behandling med MabThera (se pkt. 5.1). Alvorlige infektioner, inklusive fatale tilfælde, kan forekomme under behandlingsforløbet med MabThera (se pkt. 4.8). MabThera bør ikke administreres til patienter med en aktiv, alvorlig infektion (for eksempel tuberkulose, sepsis og opportunistiske infektioner, se pkt. 4.3) eller til alvorligt immunkompromitterede patienter (for eksempel hvor CD4- eller CD8-niveauerne er meget lave). Læger bør udvise forsigtighed, når anvendelse af MabThera overvejes til patienter med recidiverende eller kroniske infektioner i anamnesen eller med underliggende sygdomme, som yderligere kan gøre patienterne disponerede for alvorlige infektioner, f.eks. hypogammaglobulinæmi (se pkt. 4.8). Det anbefales, at immunglobulinniveauer måles før initiering af MabThera-behandling.

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

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

### *Hepatitis B-infektioner*

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

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

### *Sen neutropeni*

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

### *Hudreaktioner*

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

### *Vaccination*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Maligne sygdomme*

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for maligne sygdomme. Baseret på begrænset anvendelse af MabThera til patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8) tyder de nuværende data ikke på nogen øget risiko for malignitet. En potentiel risiko for udvikling af solide tumorer kan dog ikke udelukkes på nuværende tidspunkt.

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 2,3 mmol (eller 52,6 mg) natrium pr. 10 ml hætteglas og 11,5 mmol (eller 263,2 mg) natrium pr 50 ml hætteglas. Dette svarer til 2,6 % (for 10 ml hætteglas) og 13,2 % (for 50 ml hætteglas) af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag af 2 g natrium for en voksen.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Prævention hos mænd og kvinder

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

##### Graviditet

Det vides, at IgG-immunglobuliner kan passere placentabarrieren.

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

##### Amning

Det vides ikke om rituximab udskilles i humanmælk. Eftersom maternelt IgG imidlertid udskilles i humanmælk, og rituximab blev detekteret i mælk fra diegivende aber, bør kvinder ikke amme, når de behandles med MabThera og i 12 måneder efter afsluttet MabThera behandling.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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



## 4.8 Bivirkninger

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

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

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

De hyppigst beskrevne eller observerede alvorlige bivirkninger var:

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

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

#### Tabel over bivirkninger

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

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

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

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

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
			iskæmi, bradykardi,			
<b>Vaskulære sygdomme</b>		hypertension, orthostatisk hypotension, hypotension			vasculitis (fortrinsvis kutan), leukocyto- klastisk vasculitis	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		bronkospasmer <sup>4</sup> , luftvejs- sygdomme, brystmerter, dyspnø, øget hoste, rhinitis	astma, bronchiolitis obliterans, lunge- sygdomme, hypoksi	interstitiel lungesygdom <sup>7</sup>	respirations- svigt <sup>4</sup>	lunge- infiltrater
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	kvalme	opkastning, diarre, mavesmerter, dysfagi, stomatitis, obstipation, dyspepsi, anoreksi, halsirritation	forstørret abdomen		gastro- intestinal perforation <sup>7</sup>	
<b>Hud og subkutane væv</b>	kløe, udslæt, +alopeci	urticaria, svedtendens, nattesved, +hudsygdomme			svære bulløse hud-reaktioner, Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) <sup>7</sup>	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		hypertoni, myalgier, artralgier, rygsmerter, nakkesmerter, smerter				

MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
System-organklasse						
Nyre- og urinveje					nyresvigt <sup>4</sup>	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	feber, kulderystelser, asteni, hovedpine	tumorsmerter, hedeture, utilpashed, kuldesyndrom, <sup>+</sup> træthed, <sup>+</sup> kulderystelser, <sup>+</sup> multiorgan-svigt <sup>4</sup>	smerter på infusionsstedet			
Undersøgelser	nedsat IgG niveauer					
<p>Hypigheden var baseret på alle bivirkninger, uanset sværhedsgrad (fra lette til alvorlige bivirkninger), bortset fra bivirkninger, som er markeret med "+", hvor hypigheden kun er baseret på alvorlige bivirkninger (NCI common toxicity criteria <math>\geq</math> grad 3). Der er kun angivet den højst observerede hypighed fra studierne.</p> <p><sup>1</sup> inkluderer reaktivering og primære infektioner. Frekvens er baseret på R-FC regime ved relaps/refraktær CLL</p> <p><sup>2</sup> se også afsnittet om infektioner herunder</p> <p><sup>3</sup> se også afsnittet om hæmatologiske bivirkninger herunder</p> <p><sup>4</sup> se også afsnittet om infusionsrelaterede reaktioner herunder. Der er beskrevet sjældne tilfælde med dødelig udgang.</p> <p><sup>5</sup> symptomer på kranial neuropati. Forekom på forskellige tidspunkter op til flere måneder efter afslutningen af behandlingen med MabThera</p> <p><sup>6</sup> Fortrinsvis set hos patienter med tidligere hjertesygdom og/eller kardiotoxisk kemoterapi. For det meste forbundet med infusionsrelaterede reaktioner</p> <p><sup>7</sup> inklusive tilfælde med dødelig udgang</p>						

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

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

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

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner*

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

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

#### *Hæmatologiske bivirkninger*

I de kliniske studier med MabThera-monoterapi givet i 4 uger forekom hæmatologiske bivirkninger hos en minoritet af patienterne; bivirkningerne var sædvanligvis lette og reversible. Svær (grad 3/4) neutropeni forekom hos 4,2 % af patienterne, svær anæmi hos 1,1 %, og svær trombocytopeni hos 1,7 %. Under vedligeholdelsesbehandling med MabThera i op til 2 år blev der rapporteret om højere hyppighed end i observationsgruppen af leukopeni (5 % *versus* 2 %, grad 3/4) og neutropeni (10 % *versus* 4 %, grad 3/4). Hyppigheden af trombocytopeni var lav (< 1 %, grad 3/4), og der var ingen forskel mellem behandlingsarmene. I studier blev der under behandlingsforløbet sædvanligvis rapporteret hyppigere om leukopeni grad 3/4 (R-CHOP 88 % *versus* CHOP 79 %, R-FC 23 % *versus* FC 12 %), neutropeni (R-CVP 24 % *versus* CVP 14 %; R-CHOP 97 % *versus* CHOP 88 %, R-FC 30 % *versus* FC 19 % ved tidligere ubehandlet CLL), pancytopeni (R-FC 3 % *versus* FC 1 % ved tidligere ubehandlet CLL) ved MabThera i kombination med kemoterapi end ved kemoterapi alene. Den højere hyppighed af neutropeni hos patienter behandlet med MabThera og kemoterapi var dog ikke forbundet med en højere hyppighed af infektioner og infestationer sammenlignet med patienter, som fik kemoterapi alene. Studier af tidligere ubehandlet og relaps/refraktær CLL har fastslået, at hos op til 25 % af patienterne behandlet med R-FC var neutropeni forlænget (defineret som neutrofilal, der forblev under  $1 \times 10^9/l$  mellem dag 24 og 42 efter sidste dosis) eller indtraf sent (defineret som neutrofilal under  $1 \times 10^9/l$  senere end dag 42 efter sidste dosis hos patienter uden tidligere forlænget neutropeni eller hos patienter, som restituerede før dag 42) efter behandling med MabThera plus FC. Der blev ikke rapporteret om forskelle i hyppigheden af anæmi. Der blev rapporteret om nogle tilfælde af sen neutropeni, som indtraf mere end fire uger efter den sidste MabThera-infusion. I CLL 1. linjestudiet oplevede Binet C patienter i R-FC-armen flere bivirkninger sammenlignet med patienter i FC-armen (R-FC 83 % *versus* FC 71 %). I relaps/refraktær CLL-studiet blev trombocytopeni af grad 3/4 rapporteret hos 11 % af patienterne i R-FC-gruppen sammenlignet med 9 % af patienterne i FC-gruppen.

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

#### *Kardiovaskulære bivirkninger*

Kardiovaskulære bivirkninger blev rapporteret hos 18,8 % af patienterne, som fik MabThera-monoterapi under kliniske forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hypotension og hypertension. Under infusionen blev

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

#### *Det respiratoriske system*

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

#### *Neurologiske bivirkninger*

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

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

#### *Gastrointestinale sygdomme*

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

#### *IgG-niveauer*

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

Der er observeret et mindre antal spontane og kasuistiske tilfælde af hypogammaglobulinæmi hos pædiatriske patienter behandlet med MabThera. Nogle af tilfældene var svære og krævede immunglobulin-

substitutionsbehandling over lang tid. Konsekvenserne af B-celle-depletion over lang tid hos pædiatriske patienter kendes ikke.

#### *Hud og subkutane væv*

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

#### *Specielle populationer – MabThera monoterapi*

Ældre ( $\geq 65$  år):

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

#### Udbredt sygdom

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

#### Genbehandling

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

#### *Specielle populationer – MabThera kombinationsterapi*

Ældre ( $\geq 65$  år):

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

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

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Ialt 309 pædiatriske patienter fik MabThera og blev inkluderet i sikkerhedsanalysepopulationen. De pædiatriske patienter, der blev randomiseret til LMB-kemoterapi-armen med MabThera, eller inkluderet i enkelt-armsdelen af studiet, fik MabThera i doser på  $375 \text{ mg/m}^2$  legemsoverfladeareal og fik ialt seks intravenøse infusioner af MabThera (to i løbet af hver af de to induktionsbehandlinger og én i løbet af hver af de to konsolideringsbehandlinger i LMB behandlingsplanen).

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

#### Erfaringer med reumatoid artrit

### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

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

### Tabel over bivirkninger

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

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

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

MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<b>Systemorgan-klasse</b>					
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion	bronkitis, sinuitis gastroenteritis, fodsvamp			PML, reaktivering af hepatitis B
<b>Blod og lymfesystem</b>		neutropeni <sup>1</sup>		sen neutropeni <sup>2</sup>	serumsygelignende reaktion
<b>Immunsystemet</b>	infusionsrelaterede		infusionsrelaterede		



MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<b>Systemorgan-klasse</b>					
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	reaktioner <sup>3</sup> (hypertension, kvalme, udslæt, pyreksi, kløe, urticaria, halsirritation, hedeture, hypotension, rhinitis, kulderystelser, takykardi, træthed, orofaryngeale smerter, perifert ødem, erytem)		reaktioner <sup>3</sup> (generelt ødem, bronkospasme, hiven efter vejret, larynxødem, angioødem, generaliseret kløe, anafylaksi, anafylaktoide reaktioner)		
<b>Metabolisme og ernæring</b>		hyperkolesterolæmi			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		depression, angst			
<b>Nervesystemet</b>	hovedpine	paræstesi, migræne, svimmelhed, iskias			
<b>Hjerte</b>				angina pectoris, atrieflimren, hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt	atrieflagren
<b>Mave-tarmkanalen</b>		dyspepsi, diarré, gastroøsofageal reflux, sår i munden, smerter i øvre del af abdomen			

MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<b>Systemorgan-klasse</b>					
<b>Hud og subkutane væv</b>		alopeci			toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom <sup>5</sup>
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		artralgi / muskulo-skeletale smerter, osteoartrit, bursitis			
<b>Undersøgelser</b>	nedsat IgM-niveauer <sup>4</sup>	nedsat IgG-niveauer <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Hyppigheden stammer fra laboratorie-værdier, som var indsamlet som en del af rutinemæssig laboratorie-overvågning i kliniske studier

<sup>2</sup> Hyppigheden stammer fra data efter markedsføring

<sup>3</sup> Reaktioner, som forekommer inden for 24 timer efter infusion. Se også infusionsrelaterede reaktioner nedenfor. Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme som følge af hypersensitivitet og/eller virkningsmekanismen.

<sup>4</sup> Herunder observationer, som var indsamlet som en del af rutinemæssig laboratorie-overvågning

<sup>5</sup> Inklusive dødelige tilfælde

### *Gentagne behandlingsserier*

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

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

I et studie designet til at evaluere sikkerheden af en hurtigere MabThera-infusion hos patienter med reumatoid artrit kunne patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, som ikke havde oplevet en alvorlig infusionsrelateret reaktion under eller inden for 24 timer efter deres første infusion, få en 2 timers intravenøs

MabThera-infusion. Patienter med alvorlige infusionsreaktioner på en biologisk behandling for reumatoid artrit i anamnesen, blev ekskluderet fra deltagelse. Incidensen, typen og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner var konsistent med, hvad der tidligere var observeret. Ingen alvorlige infusionsrelaterede reaktioner blev observeret.

#### *Infektioner*

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

Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati med dødelig udgang er rapporteret efter anvendelse af MabThera i forbindelse med behandling for autoimmune sygdomme, som inkluderer reumatoid artrit og ikke-godkendte indikationer som systemisk lupus erythematosus (SLE) og vaskulitis. Der er rapporteret hepatitis B-reakivering hos patienter med non-Hodgkins lymfom, som fik MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi (se non-Hodgkins lymfom). Der er meget sjældent blevet rapporteret om reaktivering af hepatitis B-infektion hos RA-patienter, som får MabThera (se pkt. 4.4)

#### *Kardiovaskulære bivirkninger*

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

#### *Neurologiske bivirkninger*

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

#### *Neutropeni*

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

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

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

#### *Hud og subkutane væv*

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

#### *Abnorme laboratorieværdier*

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

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

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

##### *Induktion af remission (GPA/MPA studie 1)*

I GPA/MPA studie 1 blev 99 voksne patienter behandlet med MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>, én gang ugentligt i 4 uger) og glukokortikoider for induktion af remission af GPA og MPA (se pkt. 5.1).

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

**Tabel 5** Bivirkninger opstået hos  $\geq 5\%$  af voksne patienter i behandling med MabThera i GPA/MPA studie 1, og med en højere frekvens end sammenligningsgruppen, ved måned 6.

<b>MedDRA Systemorganklasse Bivirkning</b>	<b>Rituximab (n=99)</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Urinvejsinfektion	7%
Bronkitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaryngitis	5%
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Trombocytopeni	7%
<b>Immunsystemet</b>	
Cytokinfrigivelsessyndrom	5%
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hyperkaliæmi	5%
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Søvnløshed	14%
<b>Nervesystemet</b>	
Svimmelhed	10%
Tremor	10%
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Hypertension	12%
Rødmen	5%
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Hoste	12%
Dyspnø	11%
Epistaxis	11%
Nasal kongestion	6%
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Diarré	18%
Dyspepsi	6%
Obstipation	5%
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Akne	7%
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Muskelkramper	18%
Artralgi	15%
Rygsmarter	10%
Muskelsvaghed	5%
Muskuloskeletale smerter	5%
Ekstremitetssmerter	5%
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	

MedDRA Systemorganklasse Bivirkning	Rituximab (n=99)
Perifert ødem	16%
<b>Undersøgelser</b>	
Nedsat hæmoglobin	6%

*Vedligeholdelsesbehandling (GPA/MPA studie 2)*

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

**Tabel 6 Bivirkninger opstået hos  $\geq 5\%$  af voksne patienter i behandling med MabThera i GPA/MPA studie 2, og ved en højere frekvens end sammenligningsgruppen.**

MedDRA Systemorganklasse Bivirkning	Rituximab (n=57)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Bronkitis	14%
Rhinitis	5%
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Dyspnø	9%
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Diarré	7 %
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Pyreksi	9%
Influenzalignende symptomer	5%
Perifert ødem	5%
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Infusionsrelaterede reaktioner <sup>1</sup>	12%
<sup>1</sup> Detaljer omkring infusionsrelaterede reaktioner er angivet i afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".	

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

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

*Langtidsopfølgning (GPA/MPA studie 3)*

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

### *Pædiatrisk population*

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

Bivirkninger blev betragtet som uønskede hændelser, der forekom med en hyppighed på  $\geq 10\%$ . Disse inkluderede: infektioner (17 patienter [68%] i remissionsinduktionsfasen; 23 patienter [92%] i den samlede forsøgsperiode), IRR'er (15 patienter [60%] i remissionsinduktionsfasen; 17 patienter [68%] i den samlede forsøgsperiode) og kvalme (4 patienter [16%] i remissionsinduktionsfasen; 5 patienter [20%] i den samlede forsøgsperiode).

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

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

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

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

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

#### *Infektioner*

I GPA/MPA studie 1 var den samlede infektionshyppighed ca. 237 pr. 100 patientår (95% konfidensinterval 197-285) ved det primære endepunkt ved måned 6. Infektionerne var hovedsageligt lette til moderate og var som regel øvre luftvejsinfektioner, herpes zoster og urinvejsinfektioner. Hyppigheden af alvorlige infektioner var ca.



25 pr. 100 patientår. Den hyppigst indberettede alvorlige infektion i MabThera-gruppen var pneumoni med en forekomst på 4%.

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

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

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

#### *Maligniteter*

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

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

#### *Kardiovaskulære bivirkninger*

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

#### *Neurologiske bivirkninger*

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

#### *Hepatitis B-reakivering*

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

#### *Hypogammaglobulinæmi*

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

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

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

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

#### *Neutropeni*

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

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

#### *Hud og subkutane væv*

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

#### Erfaring fra pemfigus vulgaris

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

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

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

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

Tabel over bivirkninger for PV studie 1 og 2

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

**Tabel 7 Bivirkninger opstået hos MabThera-behandlede patienter med pemfigus vulgaris i PV studie 1 (op til måned 24) og PV studie 2 (op til uge 52)**

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

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

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

### *Infektioner*

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

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

### *Laboratorie abnormiteter*

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

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## 4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier hos mennesker med doser over den godkendte dosis af intravenøse MabThera-formuleringer. Den højeste intravenøse MabThera-dosis, der til dato er testet hos mennesker, er 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>), som er testet i et dosis-eskaleringsstudie med patienter med kronisk lymfocytisk leukæmi. Der var ikke identificeret yderligere sikkerhedssignaler.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske, monoklonale antistoffer, ATC kode: L01X C02

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

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

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

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

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

### Follikulært lymfom

#### *Monoterapi*

Induktionsbehandling, 1 dosis ugentligt til i alt 4 doser

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

Induktionsbehandling, 1 dosis ugentligt til i alt 8 doser

I et enkelt-arms multicenterstudie fik 37 patienter med recidiveret eller kemoterapi-resistent lavmalignt eller follikulært B-celle NHL 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera som intravenøs infusion ugentligt i otte doser. Den samlede responsrate var 57 % (95 % konfidensinterval: 41 % - 73 %; CR 14 % og PR 43 %) med en median tid indtil progression, for responderende patienter, på 19,4 måneder (interval: 5,3-38,9 måneder).

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

I data sammenlagt fra tre studier fik 39 patienter med recidiveret eller kemoterapi-resistent, udbredt sygdom (enkeltlæsion ≥ 10 cm i diameter), lavmalignt eller follikulært B-celle NHL 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera som intravenøs infusion ugentligt i fire doser. Den samlede responsrate var 36 % (95 % konfidensinterval: 21 % - 51 %; CR 3 % og PR 33 %) med en median tid indtil progression, for responderende patienter, på 9,6 måneder (interval: 4,5- 26,8 måneder).

Genbehandling, 1 dosis ugentligt til i alt 4 doser

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

### Induktionsbehandling i kombination med kemoterapi

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

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

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

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

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

EFS – Hændelsesfri overlevelse

TTP – Tid til progression eller død

PFS – Progressionsfri overlevelse

TTF – Tid til behandlingssvigt  
 OS rates – Overlevelsesrater ved analysetiden

### Vedligeholdelsesbehandling

#### Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

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

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

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

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

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

	Primær analyse (median opfølgning: 25 måneder)		Final analyse (median opfølgning: 9,0 år)	
	Observation n N=513	MabThera N=505	Observation N=513	MabThera N=505
<b>Primært effektmål</b>				
Progressionsfri overlevelse (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
risiko reduktion	50%		39%	
<b>Sekundært effektmål</b>				
Samlet overlevelse (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-værdi	0,7246		0,7948	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risiko reduktion	11%		-6%	
Hændelsesfri overlevelse (median)	38 måneder	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	



risiko reduktion	46%		36%	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 år	NR
log-rank p-værdi	0,0003		<0,0001	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
risiko reduktion	39%		34%	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-værdi	0,0011		0,0004	
<i>hazard ratio</i> (95% KI)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
risiko reduktion	40%		39%	
Samlet respons rate*	55%	74%	61%	79%
chi-i-anden-test p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>odds ratio</i> (95% KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Komplet respons (CR/CRu) rate*	48%	67%	53%	67%
chi-i-anden-test p-værdi	<0,0001		<0,0001	
<i>odds ratio</i> (95% KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

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

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

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

#### *Recidiveret/ refraktært follikulært lymfom*

I et prospektivt, ublindt, internationalt, multicenter fase III-studie, blev 465 patienter med recidiveret/ refraktært follikulært lymfom i første omgang randomiseret til induktionsbehandling med enten CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; n=231) eller MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De to behandlingsgrupper var ligeligt fordelt med hensyn til *baseline*-karakteristika og sygdomsstatus. De i alt 334 patienter, der opnåede komplet eller partiel remission efter induktionsbehandlingen, blev efterfølgende randomiseret til MabThera-vedligeholdelsesbehandling (n=167) eller observation (n=167). MabThera vedligeholdelsesbehandling bestod af en enkelt infusion med MabThera på 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade administreret hver tredje måned indtil sygdomsprogression eller i en periode på højst to år.

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

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

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

<sup>1)</sup> Estimer beregnet ved *hazard ratio*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne endelige effektanalyse inkluderede alle randomiserede patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) og den mediane opfølgningsperiode var ca. 31 måneder. De to behandlingsgrupper var godt afbalanceret i forhold til

*baseline* karakteristik og sygdomsstatus. Den endelige analyse bekræftede, at R-CHOP behandlingen var forbundet med klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af længden af den progressionsfrie overlevelse (de primære effektparametre var død, relaps, forværring af lymfomet eller påbegyndelse af ny antilymfombehandling) ( $p=0,0001$ ). Et Kaplan-Meier estimat af den gennemsnitlige længde af den progressionsfrie overlevelse var 35 måneder for R-CHOP armen sammenlignet med 13 måneder for CHOP armen. Dette repræsenterer en risikoreduktion på 41 %. Estimerne ved 24 måneders overlevelse var 68,2 % i R-CHOP armen sammenlignet med 57,4 % i CHOP armen. En efterfølgende analyse af længden af overlevelsen, udført med en median opfølgingsperiode på 60 måneder, bekræftede fordelene ved R-CHOP behandlingen i forhold til CHOP behandlingen ( $p=0,0071$ ), hvilket svarer til en risikoreduktion på 32 %.

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

#### Kliniske laboratoriefund

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

#### Kronisk lymfatisk leukæmi

I to åbne, randomiserede studier blev 817 tidligere ubehandlede patienter og 552 patienter med relaps/refraktær CLL randomiseret til enten FC-kemoterapi (fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamid 250 mg/m<sup>2</sup>, på dag 1-3) hver 4. uge i 6 serier eller MabThera i kombination med FC (R-FC). MabThera blev givet i en dosis på 375 mg/m<sup>2</sup> i første serie en dag før kemoterapi og i en dosis på 500 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i hver af de efterfølgende behandlingsserier. Patienter blev ekskluderet fra relaps/refraktær CLL-studiet, hvis de tidligere havde været behandlet med monoklonale antistoffer, eller hvis de var refraktære (defineret som manglende evne til at opnå partiel remission i mindst 6 måneder) over for fludarabin eller enhver anden nukleosidanalog. I alt blev 810 patienter (403 R-FC, 407 FC) i 1. linje-studiet (tabel 12a og tabel 12b) og 552 patienter (276 R-FC, 276 FC) i relaps/refraktær studiet (tabel 13) analyseret for effekt.

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

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

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

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

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

\*\* : gælder kun for patienter, som opnåede CR

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

Progressionsfri overlevelse (PFS)	Antal patienter		Hazard ratio (95% CI)	p-værdi (Wald test, ikke justeret)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15;0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41;0,66)	(<0,0001)
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49;0,95)	(0,0224)

CI: Konfidensinterval

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

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

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

Responstrate og CR-rater er analyseret med  $\chi^2$ -test.

NR: ikke nået; n.a.: ikke relevant

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

\*\* : gælder kun for patienter, som opnåede CR

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

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

### Pædiatrisk population

Der er udført et åbent, randomiseret multicenterstudie, hvor LMB-kemoterapi (kortikosteroider, vincristin, cyclophosphamid, høj-dosis methotrexat, cytarabin, doxorubicin, etoposide og trippel behandling [methotrexat/cytarabin/kortikosteroid] intratekal behandling) blev givet alene eller i kombination med MabThera til pædiatriske patienter med tidligere ubehandlet CD20 positivt DLBCL/BL/B-ALL/BLL i fremskredent sygdomsstadie. Fremskredent sygdomsstadie er defineret som stadie III med forhøjet LDH niveau ("B-høj"), [LDH > to gange den institutionelle øvre grænse for normalværdier for voksne (> Nx2)] eller ethvert stadie IV eller BAL. Patienterne blev randomiserede til enten LMB-kemoterapi eller seks intravenøse infusioner MabThera i doser på 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal i kombination med LMB-kemoterapi (to i løbet af hver af de to induktionsbehandlinger og én i løbet af hver af de to konsolideringsbehandlinger) i henhold til LMB-

behandlingsplanen. Ialt 328 randomiserede patienter var inkluderede i effektanalysen, hvor én patient under 3 år modtog MabThera i kombination med LMB-kemoterapi.

De to behandlingsarme, LMB (LMB-kemoterapi) og R-LMB (LMB-kemoterapi med MabThera), var godt afbalancerede i forhold til *baseline* karakteristika. Patienternes median alder var henholdsvis 7 og 8 år i LMB-armen og R-LMB-armen. Omtrent halvdelen af patienterne var i gruppe B (50,6% i LMB-armen og 49,4% i R-LMB-armen), 39,6% i gruppe C1 i begge arme, og henholdsvis 9,8% og 11,0% var i gruppe C3 i LMB- og R-LMB-armen. Baseret på Murphy stadieinddeling var de fleste patienter enten BL stadie III (45,7% i LMB-armen og 43,3% i R-LMB-armen) eller B-ALL, CNS negative (21,3% i LMB-armen og 24,4% i R-LMB-armen). Mindre end halvdelen af patienterne (45,1% i begge arme) havde knoglemarvspåvirkning, og de fleste patienter (72,6% i LMB-armen og 73,2% i R-LMB-armen) havde ingen påvirkning af CNS. Det primære effektendepunkt var EFS, hvor en hændelse var defineret som forekomst af progressiv sygdom, relaps, 2. malignitet, dødsfald med enhver årsag eller ingen respons påvist ved detektion af levende celler i overskud efter den anden CYVE behandling, hvad end, der forekommer først. De sekundære effektendepunkter var OS og CR (fuldstændig remission).

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

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

**Tabel 14: Oversigt over primære effektdata (ITT populationen)**

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

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med MabThera i alle undergrupper af den pædiatriske population med follikulært lymfom og CLL og i den pædiatriske population fra fødsel til < 6 måneder med CD20 positivt diffust storcellet B-celle lymfom. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

#### Kliniske erfaringer ved reumatoid artrit

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

Studie 1 evaluerede 517 patienter, som havde utilstrækkeligt respons eller intolerans over for behandling med en eller flere TNF-hæmmere. Kvalificerede patienter havde aktiv reumatoid artrit diagnosticeret ifølge kriterierne fra American College of Rheumatology (ACR). MabThera blev administreret som to i.v.-infusioner med et interval på 15 dage. Patienterne fik 2 x 1.000 mg intravenøs infusion af MabThera eller placebo i kombination med MTX. Alle patienter fik samtidig 60 mg oral prednison på dag 2 til 7 og 30 mg på dag 8 til 14 efter den



første infusion. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede et ACR20-respons ved uge 24. Patienterne blev fulgt efter uge 24 for langtidsendepunkter, inklusive en radiologisk vurdering i uge 56 og i uge 104. I løbet af perioden mellem uge 24 og uge 56 blev 81 % af de oprindelige placebopatienter behandlet med MabThera. Dette skete i forbindelse med en åben protokol ved forlængelse af studiet.

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

#### Resultat for sygdomsaktivitet

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

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

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

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

† resultat ved uge 24

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

I alle studier havde patienter behandlet med MabThera i kombination med methotrexat en signifikant større reduktion i sygdomsaktivitetsscore (DAS28) end patienter behandlet med methotrexat alene (tabel 15). Ligeledes blev et godt til moderat European League Against Rheumatism (EULAR) respons i alle studier opnået af signifikant flere patienter behandlet med MabThera og methotrexat sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat alene (tabel 15).

#### Radiologisk respons

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

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

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

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

150 patienter, som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX i studie 1, fik mindst en behandlingsserie af rituximab + MTX ved 1 år  
\* p < 0,05, \*\* p < 0,001. Forkortelser: NS = ikke signifikant

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

#### *Resultater for fysisk funktion og livskvalitet*

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

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

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

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

† Resultat ved uge 24

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

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

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

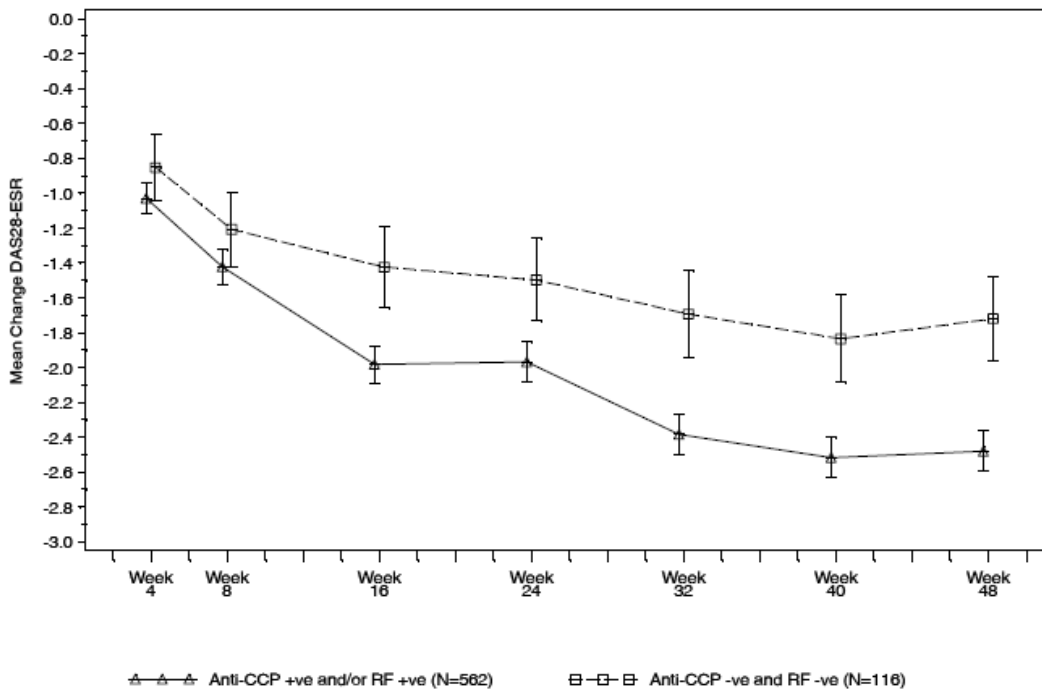
Resultater for effekt hos patienter behandlet med MabThera, blev analyseret på basis af autoantistof –status forud for påbegyndt behandling. Ved uge 24 havde patienter, som ved *baseline* var seropositive for RF og/eller anti-CCP, en signifikant øget sandsynlighed for at opnå ACR20- og ACR50-repons sammenlignet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

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

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

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

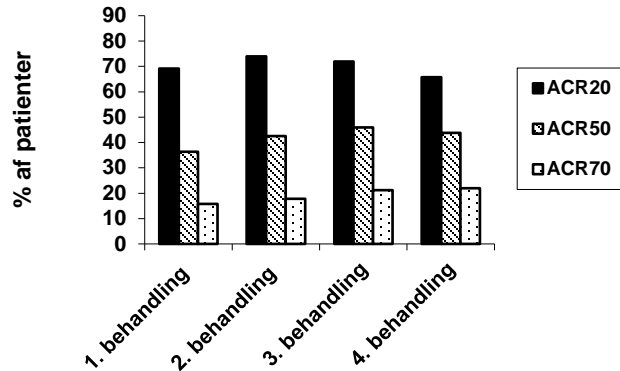
**Figur 1:** Ændring fra DAS28-ESR-baseline baseret på autoantistof-status ved baseline



*Langvarig effekt ved gentagne behandlingsserier*

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

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



### Kliniske laboratorieresultater

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

### Pædiatrisk population

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

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

#### Induktion af remission hos voksne

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

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

Det primære effektmål var opnåelse af fuldstændig remission ved måned 6, defineret som en BVAS/WG-score (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) på 0 og ophørt

glukokortikoidbehandling. Den præspecificerede non-inferioritetsmargin for behandlingsforskel var 20%. Studiet viste non-inferioritet af MabThera i forhold til cyclophosphamid med hensyn til fuldstændig remission (CR) ved måned 6 (tabel 19).

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

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

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

**Tabel 20 Fuldstændig remission ved måned 6 opgjort efter sygdomsstatus**

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

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

#### *Fuldstændig remission ved måned 12 og 18*

I MabThera-gruppen opnåede 48% af patienterne fuldstændig remission ved måned 12, og 39% af patienterne opnåede fuldstændig remission ved måned 18. I gruppen af patienter behandlet med cyclophosphamid (efterfulgt

af azathioprin med henblik på opretholdelse af fuldstændig remission) opnåede 39% af patienterne fuldstændig remission ved måned 12 og 33% af patienterne fuldstændig remission ved måned 18. Fra måned 12 til måned 18 observeredes 8 tilfælde af relaps i MabThera-gruppen sammenlignet med 4 i cyclophosphamid-gruppen.

#### *Laboratoriefund*

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

#### *Vedligeholdelsesbehandling hos voksne*

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

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

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

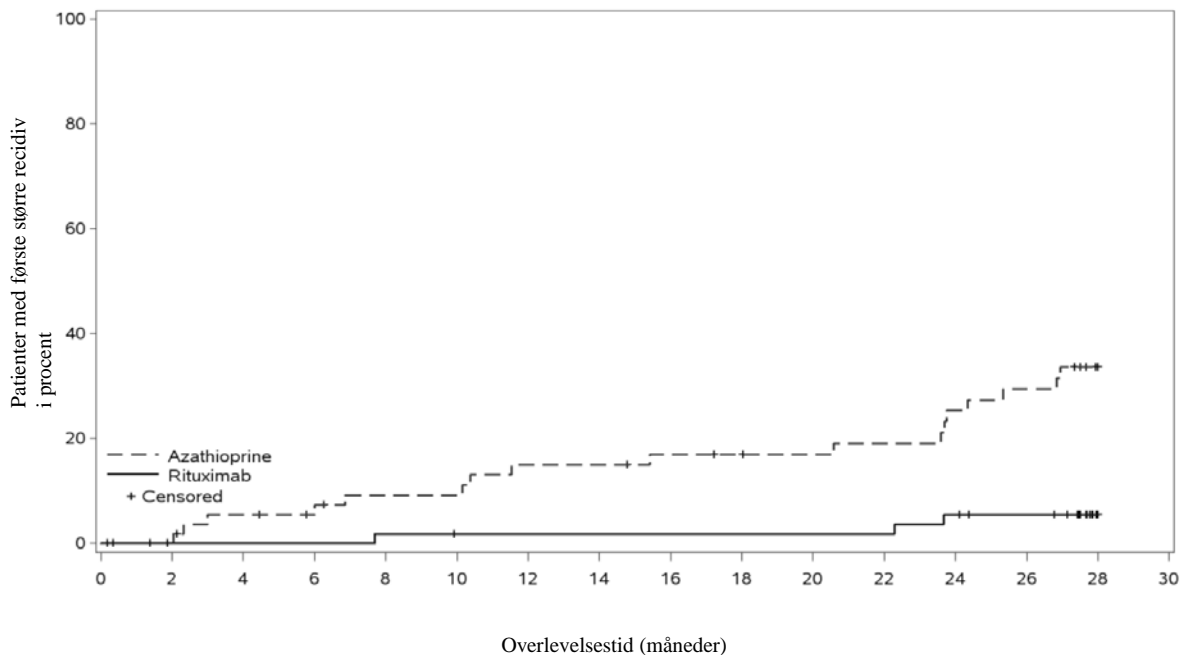
Det primære endepunkt var hyppigheden af større recidiver ved måned 28.

#### *Resultater*

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

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

**Figur 3. Kumulative hyppighed over tid til første større recidiv**



Antal af patienter med større recidiv																
Azathioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17	
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	
Antal af patienter i risiko																
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0	
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0	

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

### Laboratorie evalueringer

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

### Pædiatrisk population

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

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

Studiedesignet bestod af en indledende 6 måneders remissionsinduktionsfase med en minimum 18 måneders opfølgning til maksimalt 54 måneder (4,5 år) samlet. Patienterne skulle modtage mindst 3 doser intravenøs



methylprednisolon (30 mg/kg/dag, ikke over 1 g/dag) inden den første intravenøse MabThera-infusion. Hvis det var klinisk indiceret, kunne der gives yderligere daglige doser (op til tre) af intravenøs methylprednisolon. Remissionsinduktionsregimet bestod af fire ugentlige intravenøse MabThera-infusioner i doser af 375 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade på studiedag 1, 8, 15 og 22 i kombination med oral prednisolon eller prednison på 1 mg/kg/dag (maks. 60 mg/dag) nedtitreret til 0,2 mg/kg/dag minimum (maks. 10 mg/dag) efter måned 6. Efter remissionsinduktionsfasen kunne patienterne, efter investigators skøn, modtage yderligere MabThera-infusioner fra eller med måned 6 for at opretholde PVAS remission og kontrollere sygdomsaktivitet (inklusive progressiv sygdom eller udbrud) eller for at opnå første remission.

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

Formålet med studiet var at evaluere MabTheras sikkerhed, PK-parametre og effekt hos pædiatriske patienter med GPA og MPA ( $\geq 2$  til  $<18$  år). Effektmålene for studiet var eksplorative og blev primært vurderet ved anvendelse af det pædiatriske vaskulitisaktivitetsresultat (PVAS) (tabel 21).

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

I studiet WA25915 opnåede 24 ud af 25 patienter (96%) oral glukokortikoid-nedtitrering til 0,2 mg/kg/dag (eller mindre end eller lig med 10 mg/dag, hvis denne er lavere) ved eller efter måned 6 af den protokoldefinerede orale steroid-nedtitrering.

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

#### *Opfølgende behandling*

I løbet af den samlede studieperiode modtog patienterne mellem 4 og 28 MabThera-infusioner (i op til 4,5 år [53,8 måneder]). Patienterne modtog op til 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 MabThera, ca. hver 6. måned, efter investigators skøn. I alt modtog 17 af 25 patienter (68%) yderligere behandling med rituximab ved eller efter måned 6 indtil afslutning af studiet (*Common Close Out*). Ud af disse 17 patienter modtog 14 patienter yderligere behandling med rituximab mellem måned 6 og måned 18.

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

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

PVAS = det pædiatriske vaskulitisaktivitetsresultat  
 \*PVAS-remission er defineret ved en PVAS på 0 og opnået glukokortikoid-nedtitrering til 0,2 mg/kg/dag (eller 10 mg/dag, hvis denne er lavere)  
<sup>a</sup>effektresultaterne er eksplorativt og der blev ikke foretaget nogen formel statistisk test for disse endepunkter  
 Mabthera, behandling (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 infusioner) op til måned 6 var identitisk for alle patienter.  
 Opfølgningsbehandling efter måned 6 var efter investigatorens skøn.

#### *Evaluering af laboratorie data*

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

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

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

#### Klinisk erfaring ved pemfigus vulgaris

##### PV studie 1 (studie ML22196)

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

Patienterne blev stratificeret efter *baseline* sygdomssværhedsgrad (moderat eller svær) og randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten MabThera og lavdosis prednison eller standarddosis prednison. Patienter, der blev randomiseret til MabThera-gruppen, fik en initial intravenøs infusion på 1.000 mg MabThera på

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

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

#### Resultater af PV studie 1

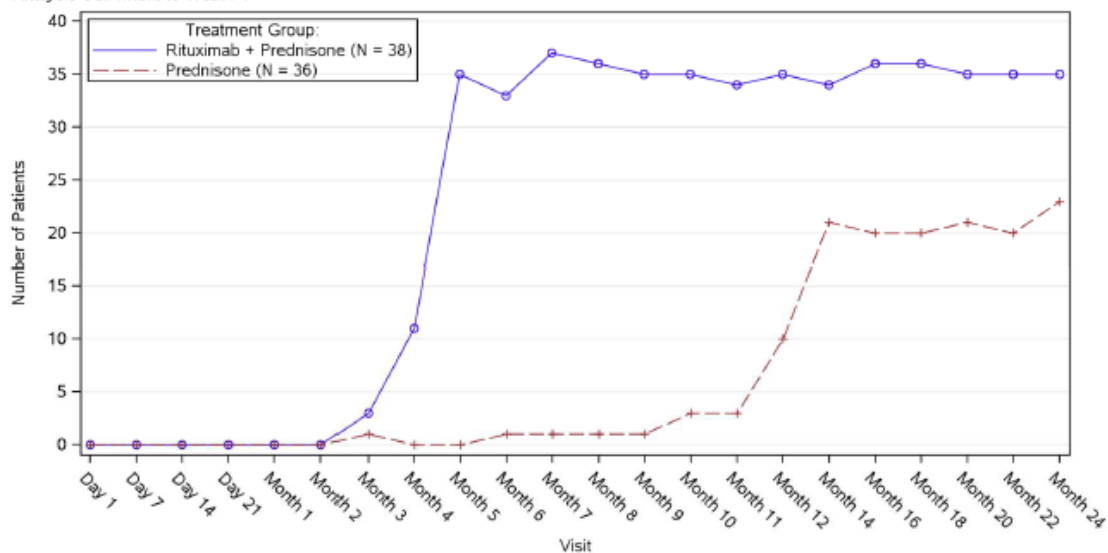
Studiet viste statistisk signifikante resultater af MabThera og lavdosis prednison over standarddosis prednison ved at opnå CROff  $\geq$  2 måneder ved måned 24 hos PV-patienter (se tabel 22).

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

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

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

**Figur 4. Antallet af patienter uden kortikosteroid-behandling eller behandlet med minimalt kortikosteroid ( $\leq 10\text{mg/dag}$ ) over tid**



#### Post-hoc retrospektiv laboratorieevaluering

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

#### PV studie 2 (studie WA29330)

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

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

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

#### Resultater af PV studie 2

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

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

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

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

#### *Glukokortikoideksponering*

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

#### *Sygdomsopblussen*

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

#### *Laboratoriefund*

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Non-Hodgkin-lymfom hos voksne

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

Fire doser på 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera blev givet som intravenøs infusion med ugentlige intervaller til 203 patienter med NHL og som ikke tidligere var behandlet med MabThera. Den gennemsnitlige C<sub>max</sub> efter den 4. infusion var 486 µg/ml (spændvidde 77,5 µg/ml – 996,6 µg/ml). Rituximab kunne detekteres i patienternes serum i op til 3-6 måneder efter færdiggørelse af den sidste behandling.

Otte doser på 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera blev givet som intravenøs infusion med ugentlige intervaller til 37 patienter med NHL. Efter hver infusion steg den gennemsnitlige C<sub>max</sub>, fra et gennemsnit på 243 µg/ml (spændvidde 16-582 µg/ml) efter den første infusion til 550 µg/ml (spændvidde 171 – 1177 µg/ml) efter den ottende infusion.

Den farmakokinetiske profil af MabThera, når det blev givet som 6 infusioner af 375 mg/m<sup>2</sup> i kombination med 6 serier af CHOP kemoterapi, var sammenlignelig med den for MabThera indgivet som monoterapibehandling.

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

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

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

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

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

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

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

#### Kronisk lymfatisk leukæmi

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

#### Reumatoid artrit

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

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

Farmakokinetikken for rituximab blev vurderet efter to i.v.-doser på 500 mg og 1.000 mg efter genbehandling i den anden behandlingsserie. Efter første infusion varierede gennemsnittet for  $C_{\max}$  for serum-rituximab fra 170 til 175  $\mu\text{g/ml}$  for doseringen på 2 x 500 mg og fra 317 til 370  $\mu\text{g/ml}$  for doseringen på 2 x 1.000 mg. Efter den anden infusion var gennemsnittet for  $C_{\max}$  270  $\mu\text{g/ml}$  for doseringen på 2 x 500 mg og varierede fra 377 til 386  $\mu\text{g/ml}$  for doseringen på 2 x 1.000 mg. Efter anden infusion i den anden behandlingsserie var den gennemsnitlige terminale halveringstid for elimination 19 dage for doseringsgruppen 2 x 500 mg og varierede fra 21 til 22 dage for doseringsgruppen 2 x 1.000 mg. De farmakokinetiske parametre for rituximab var sammenlignelige for de to behandlingsserier.

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

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

#### *Voksne patienter*

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

#### *Pædiatriske patienter*

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

### Pemfigus vulgaris

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



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

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

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

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Der er ikke gennemført standard mutagenitetstest, da sådanne test ikke er relevante for dette molekyle. Der er ikke gennemført langtidsstudier på dyr med henblik på vurdering af rituximabs karcinogene potentiale. Der er ikke gennemført specifikke studier til at fastlægge rituximabs effekt på fertilitet. I generelle toksicitetsstudier med cynomolgusaber sås ingen negativ effekt på reproduktionsorganer hos hanner og hunner.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat (E331)  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (til pH justering) (E524)  
Saltsyre (til pH justering) (E507)  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Der er ikke observeret uforligeligheder mellem MabThera og polyvinylchlorid eller polyethylen infusionsposer eller infusionsæt.

### 6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas  
36 måneder

#### Fortyndet opløsning af lægemidlet

- Efter aseptisk fortynding i natriumchlorid opløsning  
Den tilberedte MabThera infusionsopløsning er i 0,9 % natriumchlorid opløsning fysisk og kemisk stabil i 30 dage ved 2 °C - 8 °C og efterfølgende i yderligere 24 timer ved temperatur  $\leq 30$  °C.
- Efter aseptisk fortynding i D-glukose opløsning  
Den tilberedte MabThera infusionsopløsning er i 5 % D-glukose opløsning fysisk og kemisk stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og efterfølgende i yderligere 12 timer ved stuetemperatur.

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

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

MabThera 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Hætteglas, af klart type I glas med butylgummiprop, indeholdende 100 mg rituximab i 10 ml. Pakning med 2 hætteglas.

MabThera 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

MabThera 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
EU/1/98/067/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. juni 1998

Dato for seneste fornyelse: 2. juni 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2020

Yderligere oplysninger om MabThera er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>