

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MabThera 1400 mg opløsning til subkutan injektion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 120 mg rituximab.

Hvert hætteglas indeholder 1400 mg/11,7 ml 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 pattedyrscellesuspensionskultur (kinesisk hamsterovarie) og renses ved affinitetskromatografi og ionbytning, inklusive specifik viral inaktivering og rensningsprocedurer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til injektion.

Klar til uigennemsigtig, farveløs til gullig væske med en pH-værdi på 5,2-5,8 og osmolalitet på 300-400 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MabThera er indiceret hos voksne til Non-Hodgkin-lymfom (NHL):

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

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

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

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).

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

Præmedicinering med glukokortikoid bør overvejes, hvis MabThera ikke gives i kombination med glukokortikoidholdig kemoterapi til behandling af non-Hodgkin-lymfom.

Dosering

Anbefalet dosis af MabThera subkutan formulering til voksne er en subkutan injektion i fast dosis på 1400 mg, uafhængigt af patientens legemsoverfladeareal.

Inden subkutane injektioner med MabThera påbegyndes, skal alle patienter altid forinden have modtaget en fuld dosis MabThera som intravenøs infusion, med MabThera intravenøs formulering (se pkt. 4.4).

Hvis patienten ikke kan modtage en fuld dosis MabThera som intravenøs infusion inden skifte til subkutan injektion, skal efterfølgende behandlingsserier gives som MabThera intravenøs formulering, indtil det lykkes at give en fuld intravenøs dosis.

Skift til MabThera subkutan formulering kan derfor kun finde sted ved den 2. eller efterfølgende behandlingsserie.

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

MabThera subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration og skal kun gives som subkutan injektion. Styrken på 1400 mg er kun beregnet til subkutan brug hos patienter med non-Hodgkin-lymfom.

Follikulært 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: første behandlingsserie med MabThera intravenøs formulering 375 mg/m² legemsoverfladeareal; ved efterfølgende behandlingsserier gives MabThera subkutan formulering som injektion i fast dosis på 1400 mg per behandlingsserie i op til 8 behandlingsserier.

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

Vedligeholdelsesbehandling

- Tidligere ubehandlet follikulært lymfom:
Den anbefalede dosis af MabThera subkutan formulering til vedligeholdelsesbehandling hos tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom, som har responderet på induktionsbehandling, er 1400 mg én gang hver 2. måned (startende 2 måneder efter sidste dosis i induktionsbehandlingen) indtil sygdomsprogression eller i maksimalt 2 år (administreres i alt 12 gange).
- Recidiveret/refraktært follikulært lymfom:
Den anbefalede dosis af MabThera subkutan formulering til vedligeholdelsesbehandling hos patienter med recidiveret/refraktært follikulært lymfom, som har responderet på induktionsbehandling, er 1400 mg én gang hver 3. måned (startende 3 måneder efter sidste dosis i induktionsbehandlingen) indtil sygdomsprogression eller i maksimalt 2 år (administreres i alt 8 gange).

Diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom

MabThera bør anvendes i kombination med CHOP-kemoterapi. Anbefalet dosis er: første behandlingsserie med MabThera intravenøs formulering 375 mg/m² legemsoverfladeareal; ved efterfølgende behandlingsserier gives MabThera subkutan formulering som injektion i fast dosis på 1400 mg per behandlingsserie. I alt 8 behandlingsserier.

MabThera gives på dag 1 i hver kemoterapiserie, efter intravenøs infusion af glukokortikoidkomponenten i CHOP.

Sikkerhed og virkning 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 (se pkt. 4.8).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

MabTheras sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

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

Administration

Subkutan injektion

MabThera 1400 mg subkutan formulering må udelukkende administreres som subkutan injektion over ca. 5 minutter. For at undgå at nålen tilstoppes, skal den hypodermiske injektionsnål først sættes på sprøjten umiddelbart inden administration.

MabThera subkutan formulering skal injiceres subkutan i abdominalvæggen og aldrig i et område, hvor huden er rød, øm, hård, eller hvor der er blå mærker, skønhedspletter eller ar.

Der er ingen data tilgængelig, om injektionen kan gives andre steder på kroppen, og injektioner bør derfor begrænses til abdominalvæggen.

Under behandlingsforløbet med MabThera subkutan formulering, bør andre lægemidler til subkutan administration så vidt muligt gives andre steder.

Hvis en injektion afbrydes, kan den genoptages samme sted eller på andet sted, hvis dette ønskes.

Intravenøs infusion

Der henvises til produktresumé for MabThera 100 mg og 500 mg koncentrat til opløsning til infusion for information vedrørende dosering og administration.

4.3 Kontraindikationer

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

Aktive, alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Svært immunkompromitterede patienter.

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.

Informationen i pkt. 4.4 vedrører brug af MabThera subkutan formulering i de godkendte indikationer *Behandling af non-Hodgkins-lymfom* (styrke 1400 mg) og *Behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)* (styrke 1600 mg). For information vedrørende andre indikationer henvises til produktresuméet for MabThera intravenøs formulering.

Brugen af MabThera subkutan formulering som monoterapi kan ikke anbefales hos patienter med stadium III-IV follikulært lymfom, som er resistente over for kemoterapi eller som oplever 2. eller efterfølgende recidiv efter kemoterapi, da sikkerheden af én gang ugentlig subkutan administration, endnu ikke er klarlagt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Brug af MabThera kan være forbundet med øget risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). 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 dette er tilfældet, om symptomerne tyder på PML. Henvisning til neurolog skal overvejes, hvis dette er klinisk relevant.

I tvivlstilfælde bør yderligere undersøgelser overvejes, fx MR-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 (fx kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer). Patienten bør også rådes til at informere sine pårørende eller evt. plejepersonale om behandlingen, da de måske opdager symptomer, patienten ikke selv er klar over.

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

Der er efter genopretning af immunsystemet hos immunkompromitterede patienter med PML set stabilisering eller forbedret tilstand. Det er uvist om tidlig påvisning af PML og seponering af MabThera-behandlingen kan føre til lignende stabilisering eller forbedret tilstand.

Infusions/Administrationsrelaterede reaktioner

MabThera er forbundet med infusions-/administrationsrelaterede 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).

Svært 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 tumorlysesyndrom som hyperuricæmi, hyperkaliæmi, hypocalcæmi, hyperfosfatæmi, akut nyresvigt, forhøjet laktatdehydrogenase (LD) og kan medføre akut respirationssvigt og død. Det akutte respirationssvigt kan ledsages af fx interstitiel lungeinfiltration eller lungeødem, som kan ses på røntgen af thorax. Syndromet viser sig ofte inden for en eller to timer efter første infusion er påbegyndt. Patienter med tidligere lungesvigt eller patienter med pulmonal tumorinfiltration kan være i større risiko for ikke at tåle behandlingen og bør behandles med ekstra forsigtighed. Hos patienter som udvikler svært cytokinfrigivelsessyndrom bør infusionen straks afbrydes (se pkt. 4.2) og kraftig symptomatisk behandling initieres. Da initial forbedring kan følges af forværring, bør disse patienter monitoreres tæt, indtil tumorlysesyndrom og lungeinfiltration er forsvundet eller udelukket. Yderligere behandling af patienter efter fuldstændigt 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 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 $> 25 \times 10^9/l$.

Der er rapporteret anafylaktiske reaktioner og andre overfølsomhedsreaktioner efter intravenøs administration af proteiner til patienter. I modsætning til cytokinfrigivelsessyndrom, optræder rigtige overfølsomhedsreaktioner typisk inden for minutter efter infusionen påbegyndes. Lægemidler til behandling af overfølsomhedsreaktioner, fx epinefrin (adrenalin), antihistaminer og glukokortikoider bør være umiddelbart tilgængelige i tilfælde af en allergisk reaktion under administration af MabThera. Kliniske manifestationer af anafylaksi kan være lignende de kliniske manifestationer, som ses ved cytokinfrigivelsessyndrom (beskrevet ovenfor). Reaktioner, der tilskrives overfølsomhed, er rapporteret mindre hyppigt end reaktioner, der tilskrives cytokinfrigivelse.

Yderligere rapporterede tilfælde af reaktioner omfattede myokardieinfarkt, atrieflimren, lungeødem og akut reversibel trombocytopeni.

Da der kan opstå hypotension under administration af MabThera, bør det overvejes at stoppe antihypertensiv behandling 12 timer inden, der gives MabThera.

Der er set infusionsrelaterede bivirkninger, i en eller anden form, hos 77 % af patienterne behandlet med MabThera intravenøs formulering (herunder er cytokinfrigivelsessyndrom ledsaget af hypotension og bronkospasme set hos 10 % af patienterne) se pkt. 4.8. Disse symptomer er sædvanligvis reversible, når MabThera infusionen afbrydes, og der administreres antipyretikum, antihistamin, undertiden oxygen, intravenøst saltvand eller bronchodilaterende midler samt om nødvendigt glukokortikoider. Ved alvorlige reaktioner se cytokinfrigivelsessyndrom ovenfor.

Der er i kliniske studier set administrationsrelaterede reaktioner hos op til 50 % af patienter behandlet med Mabthera subkutan formulering. Reaktionerne opstod inden for 24 timer efter den subkutane injektion og bestod primært i erythema, kløe, udslæt og reaktioner ved injektionsstedet, fx smerter, hævelse og rødme, og var generelt af mild til moderat (grad 1 eller 2) og forbigående natur.

I kliniske studier var lokale hudreaktioner meget almindelige hos patienter, der blev behandlet med MabThera subkutan formulering. Symptomer inkluderede smerter, hævelse, induration, blødning, erythema, kløe og udslæt (se pkt. 4.8). Nogle lokale kutane reaktioner opstod mere end 24 timer efter den subkutane administration af MabThera. De fleste af de lokale hudreaktioner, der sås efter subkutan administration af MabThera, var lette eller moderate og forsvandt uden specifik behandling.

Inden behandling med MabThera som subkutane injektioner, skal alle patienter altid have fået en fuld dosis intravenøs infusion af MabThera intravenøs formulering. Risikoen for at opleve en administrationsrelateret reaktion er størst i første behandlingsserie. Når behandling med MabThera indledes med en intravenøs infusion forbedres muligheden for at håndtere administrationsreaktioner ved at sænke infusionshastigheden eller at stoppe den intravenøse infusion.

Hvis patienten ikke kan modtage en fuld dosis MabThera intravenøs infusion inden skifte til subkutan injektion, skal efterfølgende behandlingsserier gives som MabThera intravenøs formulering, indtil det lykkes at give en fuld intravenøs dosis. Skift til MabThera subkutan formulering kan derfor kun finde sted ved den 2. eller efterfølgende behandlingsserier.

Som med intravenøs formulering, skal MabThera subkutan formulering administreres i et miljø, hvor der er umiddelbar adgang til komplet genoplivningsudstyr og under tæt supervision af erfarent sundhedspersonale. Der bør altid gives præmedicin bestående af et analgetisk/anti-pyretisk middel samt et antihistamin inden hver subkutane administration af MabThera. Præmedicinering med glukokortikoid bør ligeledes overvejes.

Patienten bør overvåges i mindst 15 minutter efter en subkutan injektion med MabThera. Det kan være relevant med længere observation, hvis patienten har øget risiko for overfølsomhedsreaktioner.

Patienten bør instrueres i straks at kontakte behandlende læge, hvis der på noget tidspunkt opstår symptomer tydende på alvorlig overfølsomhed eller cytokinfrigivelsessyndrom efter administration af lægemidlet.

Hjertesygdomme

Angina pectoris, hjertearytmier som 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 der udvises forsigtighed, når det overvejes at behandle patienter med neutrofilital på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytital på $< 75 \times 10^9/l$, da kliniske erfaringer hos denne population er begrænsede. MabThera er i den intravenøse formulering anvendt til 21 patienter, som havde fået foretaget autolog knoglemarvstransplantation og til andre risikogrupper med formodet nedsat knoglemarvsfunktion uden at fremkalde myelotoksicitet.

Regelmæssige, fuldstændige blodprøvetal, inklusive neutrofil- og trombocytital, bør måles 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 aktiv alvorlig infektion (fx tuberkulose, sepsis og opportunistiske infektioner, se pkt. 4.3).

Lægen bør udvise forsigtighed, når det overvejes at anvende MabThera til patienter, der tidligere har haft recidiverende eller kroniske infektioner eller patienter med underliggende forhold, der yderligere kan prædisponere for alvorlig infektion (se pkt. 4.8).

Tilfælde af hepatitis B-reakivering, herunder tilfælde af fulminant hepatitis med dødelig udgang, er rapporteret hos patienter, der har fået MabThera intravenøs formulering. Hovedparten af disse patienter fik også cytotoxisk kemoterapi. Alle patienter bør screenes for hepatitis B virus (HBV) før påbegyndelse af behandling med MabThera. 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 reaktivering.

Der er efter markedsføring af MabThera intravenøs formulering rapporteret meget sjældne tilfælde af PML hos patienter med NHL (se pkt. 4.8). Hovedparten af patienterne havde fået rituximab i kombination med kemoterapi eller som led i en hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Vaccination

Sikkerhed ved vaccination med levende, virale vacciner efter MabThera-behandling er ikke undersøgt hos NHL-patienter, og vaccination med levende, virale vacciner frarådes. Patienter som behandles med MabThera kan vaccineres med ikke-levende vacciner. Dog kan respons efter vaccination med ikke-levende vacciner være nedsat. I et ikke-randomiseret studie blev patienter med recidiv af NHL i let grad, som fik monoterapi med MabThera intravenøs formulering, sammenlignet med raske, ubehandlede forsøgspersoner. Patienterne havde en lavere responsrate over for vaccination med tetanus recall antigen (16 % *versus* 81 %) og Keyhole Limet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4 % *versus* 69 %, når vurderet for > 2-fold stigning i antistof-titer).

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

Hudreaktioner

Der har været rapporteret om svære hudreaktioner som toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnson syndrom, nogle med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Hvis en sådan bivirkning skulle opstå med formodet relation til MabThera, skal behandlingen seponeres permanent.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er på nuværende tidspunkt begrænsede data om mulige lægemiddelinteraktioner med MabThera.

Samtidig administration af MabThera synes ikke at påvirke farmakokinetikken af fludarabin eller cyklofosamid. Desuden påvirkede fludarabin og cyklofosamid tilsyneladende ikke farmakokinetikken af MabThera.

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

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 er dokumenteret, at IgG-immunglobuliner kan passere placentabarrieren.

B-celleniveauer hos spædbørn, efter moderen havde været eksponeret for MabThera, er ikke undersøgt i kliniske studier. Der foreligger ingen tilstrækkelige eller velkontrollerede data fra studier med gravide kvinder, dog er der beskrevet forbigående B-celle-depletion og lymfocytopeni hos børn af mødre eksponeret for MabThera under graviditeten. Tilsvarende virkning er observeret i dyrestudier (se pkt. 5.3). MabThera bør derfor 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 udskilles i modermælk, og rituximab kan spores i mælk fra diegivende aber, bør kvinder imidlertid ikke amme, når de behandles med MabThera og i 12 måneder efter afsluttet MabThera behandling.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke afsløret, at rituximab eller rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20) 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

Informationen i dette afsnit relaterer sig til onkologisk brug af MabThera.

For information i forhold til autoimmune indikationer henvises til produktresuméet for MabThera intravenøs formulering.

Resumé af sikkerhedsprofilen

I udviklingsprogrammet var sikkerhedsprofilen for MabThera subkutan formulering sammenlignelig med den for MabThera intravenøs formulering, bortset fra lokale hudreaktioner.

Lokale hudreaktioner, inklusive lokale reaktioner ved injektionsstedet, var meget almindelige hos patienter behandlet med MabThera subkutan formulering. I fase III-studiet SABRINA (BO22334) blev lokale hudreaktioner rapporteret hos op til 20 % af de patienter, der fik subkutan MabThera. De hyppigste lokale hudreaktioner i armen med subkutan MabThera var erytem (13 %), smerter (7 %) og ødemer ved injektionsstedet (4 %). Bivirkninger set efter subkutan administration var lette eller moderate, bortset fra én patient, som rapporterede et tilfælde af lokal hudreaktion af grad 3 (udslæt ved injektionsstedet) efter den første subkutane MabThera-injektion (2. serie). I armen med subkutan MabThera var lokale hudreaktioner af enhver grad hyppigst i den første subkutane serie (2. serie), efterfulgt af den anden subkutane serie. Forekomsten af bivirkninger faldt ved efterfølgende injektioner.

Bivirkninger rapporteret ved brug af MabThera subkutan formulering

Risikoen for akutte administrationsrelaterede reaktioner i forbindelse med den subkutane formulering af MabThera er vurderet i 2 åbne kliniske studier med patienter med follikulært lymfom under induktions- og vedligeholdelsesbehandling (SABRINA/BO22334) og under vedligeholdelsesbehandling alene (SparkThera/BP22333). I SABRINA rapporteredes svære administrationsrelaterede reaktioner (grad ≥ 3) hos 2 patienter (2 %) efter subkutan administration af MabThera. Disse bivirkninger var grad 3 udslæt ved injektionsstedet og mundtørhed.

I SparkThera rapporteredes ingen svære administrationsrelaterede reaktioner.

Bivirkninger rapporteret ved brug af MabThera intravenøs formulering

Erfaringer fra brug ved non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi

MabTheras sikkerhedsprofil ved non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi er baseret på data fra patienter fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring. Patienterne blev behandlet med MabThera i 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 hos de fleste patienter forekom under første infusion. Incidensen af infusionsrelaterede symptomer aftager væsentligt ved 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 med patienter med NHL samt hos 30-50 % af patienterne i det kliniske studie 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 sygdomme, se pkt. 4.4.

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

Hyppigheden af de bivirkninger, som er rapporteret ved MabThera alene eller i kombination med kemoterapi, er sammenfattet i Tabel 1. 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 hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er; de alvorligste er anført først.

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 over bivirkninger

Tabel 1 Sammenfatning af bivirkninger rapporteret i kliniske studier eller under overvågning efter markedsføring, hos patienter med NHL og CLL, som fik MabThera som monoterapi eller vedligeholdelsesbehandling eller i kombination med kemoterapi

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	bakterielle og virale infektioner +bronkitis	sepsis, +pneumoni, +febril infektion, +herpes zoster, +luftvejsinfektioner, svampeinfektioner, infektioner af ukendt ætiologi, +akut bronkitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		alvorlig virusinfektion ²		
Blod og lymfesystem	neutropeni, leukopeni, +febril neutropeni, +trombocytopeni	anæmi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulations sygdomme, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, lymfadenopati		forbigående stigning i serum IgM ³	sen neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterede reaktioner, angioødem	Hypersensitivitet		anafylaksi	tumorlysesyndrom, cytokinfrigivelsessyndrom ⁴ , serumsygdom	infusionsrelateret akut, reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolisme og ernæring		hyperglykæmi, vægttab, perifert ødem, ansigtsødem, øget LD, hypocalcæmi				
Psykiske forstyrrelser			depression, nervøsitet			
Nervesystemet		paræstesi, hypoæstesi, agitation, insomni, vasodilatation, svimmelhed, angst	dysgeusi		perifer neuropati facialis-parese ⁵	kranial neuropati, tab af andre sanser ⁵
Øjne		forstyrrelse i tåreudskillelsen, konjunktivitis			svært synstab ⁵	

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Øre og labyrint		tinnitus, øresmerter				høretab ⁵
Hjerte		+myokardieinfarkt ⁴ og ⁶ , arytmier, +atrieflimren, takykardi, +hjertesygdom	+venstre ventrikel svigt, +supraventrikulær takykardi, +ventrikulær takykardi, +angina, +myokardieiskæmi, bradykardi,	alvorlige kardielle sygdomme ⁴ og ⁶	hjerteinsufficiens ⁴ og ⁶	
Vaskulære sygdomme		hypertension, orthostatisk hypotension, hypotension			vasculitis (fortrinsvis kutan), leukocytoklastisk vasculitis	
Luftveje, thorax og mediastinum		bronkospasmer ⁴ , luftvejs sygdomme, brystmerter, dyspnø, øget hoste, rhinitis	astma, bronchiolitis obliterans, lunge sygdomme, hypoksi	interstitiel lungesygdom ⁷	respirations svigt ⁴	lungeinfiltrater
Mave-tarm-kanalen	kvalme	opkastning, diarre, mavesmerter, dysfagi, stomatitis, obstipation, dyspepsi, anoreksi, halsirritation	forstørret abdomen		gastrointestinal perforation ⁷	
Hud og subkutane væv	pruritis, udslæt, +alopeci	urticaria, svedtendens, nattesved, +hudsygdomme			svære bulløse hudreaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) ⁷	
Knogler, led, muskler og bindevæv		hypertoni, myalgier, artralgi, rygmerter, nakkesmerter, smerter				
Nyre- og urinveje					nyresvigt ⁴	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	feber, kulderystelser, asteni, hovedpine	tumorsmerter, hedeture, utilpashed, kuldesyndrom, +træthed, +kulderystelser,	smerter på infusionsstedet			

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
		+multiorgan-svigt ⁴				
Undersøgelser	nedsat IgG niveauer					
<p>Hyppigheden er baseret på alle bivirkninger, uanset sværhedsgrad (fra lette til alvorlige bivirkninger), bortset fra bivirkninger, som er markeret med "+", hvor hyppigheden kun er baseret på alvorlige bivirkninger (NCI-kriterier \geq Grad 3). Der er kun angivet den højest observerede hyppighed fra studierne.</p> <p>¹ inkluderer reaktivering og primære infektioner. Frekvens er baseret på R-FC regime ved recidiv/refraktær CLL</p> <p>² se også afsnittet om infektioner herunder</p> <p>³ se også afsnittet om hæmatologiske bivirkninger herunder</p> <p>⁴ se også afsnittet om infusionsrelaterede reaktioner herunder. Der er beskrevet sjældne tilfælde med dødelig udgang.</p> <p>⁵ symptomer på kranial neuropati. Forekom på forskellige tidspunkter op til flere måneder efter afslutningen af behandlingen med MabThera</p> <p>⁶ Fortrinsvis set hos patienter med tidligere hjertesygdom og/eller kardiotoxisk kemoterapi. For det meste forbundet med infusionsrelaterede reaktioner</p> <p>⁷ inklusive tilfælde med dødelig udgang</p>						

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

Der er beskrevet symptomer på infusionsrelateret reaktion hos mere end 50 % af patienterne i de kliniske studier med MabThera intravenøs formulering. De optrådte fortrinsvis under den første infusion, sædvanligvis under de første 1-2 timer. Bivirkningerne omfattede fortrinsvis feber, kulderystelser og rigor. Andre symptomer omfattede hedeture, angioødem, bronkospasmer, opkastning, kvalme, urticaria/udslæt, træthed, hovedpine, halsirritation, rhinitis, pruritus, smerter, takykardi, hypertension, hypotension, dyspnø, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlysesyndrom. Der forekom svære infusionsrelaterede reaktioner (fx bronkospasmer og hypotension) i op til 12 % af tilfældene. I nogle tilfælde blev der også rapporteret om myokardieinfarkt, atrieflimren, lungeødem og akut reversibel trombocytopeni. Eksacerbation af hjertelidelser som angina pectoris, kongestiv hjertesygdom eller svære hjertetilfælde (hjereteinsufficiens, myokardieinfarkt og atrieflimren), lungeødem, multiorgansvigt, tumorlysesyndrom, cytokinfrigivelsessyndrom, nyresvigt og respirationssvigt blev rapporteret med lavere eller ukendt hyppighed. Hyppigheden af bivirkninger relateret til intravenøse infusioner aftog væsentligt ved efterfølgende infusioner og var under 1 % efter den 8. behandlingsserie med MabThera.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

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

I de randomiserede studier var hyppigheden af lokale candidainfektioner og herpes zoster højere i den arm, som indeholdt MabThera. Der blev rapporteret svære infektioner hos ca. 4 % af de patienter, der blev behandlet med MabThera monoterapi. Der blev set højere infektionshyppighed, herunder infektioner af grad 3 eller 4, under MabThera vedligeholdelsesbehandling i op til 2 år sammenlignet med observationsgruppen. Der blev i en behandlingsperiode på 2 år ikke rapporteret kumulativ toksicitet med hensyn til infektioner. Derudover er der rapporteret 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 (PML) og hepatitis C virus. Også i kliniske studier er der rapporteret tilfælde af fatal PML, som forekom efter

sygdomsprogression og genbehandling. Der er rapporteret tilfælde af reaktivering af hepatitis B, hvoraf de fleste forekom hos patienter, som fik MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Der er observeret progression af Kaposi sarkom hos MabThera-eksponerede patienter med Kaposi sarkom. Disse tilfælde forekom ved 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 og var sædvanligvis lette og reversible. Svær (grad 3 og 4) neutropeni forekom hos 4,2 % af patienterne, anæmi hos 1,1 %, og svær trombocytopeni hos 1,7 %. Under vedligeholdelsesbehandling med MabThera i op til 2 år rapporteredes højere hyppighed af leukopeni (5 % *versus* 2 %, grad 3/4) og neutropeni (10 % *versus* 4 %, grad 3/4) end i observationsgruppen. Hyppigheden af trombocytopeni var lav (< 1, grad 3/4), og der var ingen forskel mellem behandlingsarmene. I studierne rapporteredes leukopeni grad 3/4 (R-CHOP 88 % *versus* CHOP 79 %), neutropeni (R-CVP 24 % *versus* CVP 14 %; R-CHOP 97 % *versus* CHOP 88 %) sædvanligvis hyppigere under behandlingsforløb med 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. Der blev ikke rapporteret forskelle i hyppighed af anæmi. Der blev rapporteret tilfælde af sen neutropeni, som indtraf mere end 4 uger efter sidste MabThera-infusion.

I studier med MabThera hos patienter med Waldenströms 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

I kliniske studier med MabThera monoterapi rapporteredes kardiovaskulære reaktioner hos 18,8 % af patienterne, hvoraf de hyppigst rapporterede var hypotension og hypertension. Der blev rapporteret tilfælde af grad 3 eller 4 arytmier (inklusive ventrikulær og supraventrikulær takykardi) og angina pectoris under infusion. Under vedligeholdelsesbehandling var incidensen af grad 3/4 kardielle forstyrrelser sammenlignelig mellem patienter behandlet med MabThera og patienter under observation. Kardielle bivirkninger rapporteredes som alvorlige bivirkninger (inklusive atrieflimren, myokardieinfarkt, venstre ventrikelsvigt, myokardieiskæmi) hos 3 % af patienterne behandlet med MabThera sammenlignet med <1 % under observation. I studier, der evaluerede MabThera i kombination med kemoterapi, var incidensen af grad 3 og 4 kardielle arytmier, fortrinsvis supraventrikulære arytmier som takykardi og atrieflagren/-flimren, højere i R-CHOP-gruppen (14 patienter; 6,9%) sammenlignet med CHOP-gruppen (3 patienter; 1,5%). Alle disse arytmier forekom enten i sammenhæng med MabThera-infusionen eller var forbundet med prædisponerende forhold som feber, infektion, akut myokardieinfarkt eller allerede eksisterende respiratorisk og kardiovaskulær sygdom. Der sås ingen forskel mellem R-CHOP- og CHOP-gruppen i forhold til incidens af andre grad 3 og 4 kardielle hændelser, inklusive hjertesvigt, myokardiesygdom og manifestationer af koronararteriesygdom.

Det respiratoriske system

Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom, nogle med dødelig udgang.

Neurologiske sygdomme

I behandlingsperioden (induktionsbehandlingsfasen bestående af R-CHOP i højst 8 behandlingsserier) fik 4 patienter (2 %) i R-CHOP-armen, alle med kardiovaskulære risikofaktorer, tromboemboliske cerebrovaskulære hændelser under første behandlingsserie. Der var ingen forskel behandlingsgrupperne imellem med hensyn til hyppigheden af andre tromboemboliske hændelser. Derimod fik tre patienter (1,5 %) cerebrovaskulære hændelser i CHOP-armen, alle i opfølgingsperioden.

Der er rapporteret tilfælde af posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)/reversibel posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS). Symptomer omfatter synsforstyrrelser, hovedpine, kramper samt ændret mentaltilstand 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.

Gastrointestinale sygdomme

Hos patienter behandlet med MabThera for non-Hodgkin-lymfom (NHL), er der i nogle tilfælde set gastrointestinal perforation, 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 nedre referencegrænse, men forblev konstant i MabThera-gruppen. Andelen af patienter med IgG-niveauer under nedre referenceramme var ca. 60 % i MabThera-gruppen i hele behandlingsperioden på 2 år, hvorimod den faldt i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Hud og subkutane væv

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, nogle med dødelig udgang.

Særlige populationer – MabThera monoterapi

Ældre (≥ 65 år)

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

Udbredt sygdom

Patienter med udbredt sygdom havde højere hyppighed af grad 3 og 4 bivirkninger end patienter uden udbredt sygdom (25,6 % versus 15,4 %). Hyppigheden af bivirkninger, uanset sværhedsgrad, var ens i de 2 grupper.

Genbehandling

Andelen af patienter, der rapporterede bivirkninger af enhver sværhedsgrad og bivirkninger af grad 3 og 4, efter behandling med flere MabThera-serier var sammenlignelig med andelen af patienter, der rapporterede bivirkninger efter induktionsbehandling (bivirkninger af enhver sværhedsgrad og bivirkninger af grad 3 og 4)

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

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/m²), som er testet i et dosis-eskaleringsstudie med patienter med kronisk lymfocytisk leukæmi. Der var ikke identificeret yderligere sikkerhedssignaler.

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

Tre patienter i SABRINA-studiet (BO22334) med MabThera subkutan formulering fik utilsigtet administreret en subkutandosis op til et maksimum på 2.780 mg rituximab intravenøst uden bivirkninger.

Patienter, som oplever overdosis eller medicineringsfejl, skal monitoreres tæt.

Der er efter markedsføring rapporteret 5 tilfælde af MabThera-overdosering. Tre havde ingen rapporterede bivirkninger. De 2 bivirkninger, som blev rapporteret, var influenzalignende symptomer ved en dosis på 1,8 g rituximab og letalt respirationssvigt ved en dosis på 2 g rituximab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

MabThera subkutan formulering indeholder rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), et enzym der anvendes til at øge fordeling og absorption af samtidigt administrerede midler, når det administreres subkutan.

Rituximab bindes specifikt til transmembranantigenet CD20, et ikke-glycosyleret fosfoprotein placeret på umodne og modne B-lymfocytter. Antigen findes på > 95 % af alle B-celle non-Hodgkin-lymfomer.

CD20 findes på såvel normale som maligne B-celler, men ikke på hæmatopoietiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller andet normalt væv. Dette antigen ændres ikke efter antistofbinding og fjernes ikke fra celleoverfladen. CD20 cirkulerer ikke i plasma som frit antigen og konkurrerer derfor ikke om antistofbinding.

Rituximabs Fab-domæne bindes til CD20-antigenet på B-lymfocytter og Fc-domænet kan rekruttere immuneffektorfunktioner til at mediere B-cellelysis. Mulige effektormedierede cellysemekanismer inkluderer komplementafhængig cytotoxicitet (CDC) som et resultat af C1q-binding og antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) medieret ved en eller flere Fc γ -receptorer på overfladen af granulocytter, makrofager og NK-celler. Rituximabs binding til CD20-antigenet på B-lymfocytter er vist også at inducere celledød via apoptose.

Det perifere B-celletal faldt til under normalområdet efter første dosis MabThera. Hos patienter behandlet for maligne hæmatologiske sygdomme begyndte B-celleregenereringen inden for 6 måneders behandling og vendte

sædvanligvis tilbage til normale niveauer inden for 12 måneder efter afsluttet behandling. Det kan hos nogle patienter dog 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 2 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 hos størstedelen af patienterne observeret ved uge 40, uanset om MabThera blev anvendt som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Klinisk erfaring med MabThera subkutan formulering til non-Hodgkin-lymfom

Klinisk erfaring med MabThera subkutan formulering til non-Hodgkin-lymfom er baseret på data fra et fase III-klinisk studie (SABRINA BO22334) med patienter med follikulært lymfom (FL) og et fase Ib-dosisfastsættelses-/dosisbekræftende studie (SparkThera BP22333) med patienter med FL. Resultaterne fra Studie BP22333 præsenteres i pkt. 5.2.

Studie BO22334 (SABRINA)

Der er gennemført et internationalt, randomiseret, kontrolleret, åbent, 2-delt fase III-multicenterstudie med patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom med henblik på at undersøge non-inferioritet af farmakokinetisk profil, virkning og sikkerhed for MabThera subkutan formulering i kombination med CHOP eller CVP *versus* MabThera intravenøs formulering i kombination med CHOP eller CVP.

Formålet med den første studie var at bestemme den subkutane dosis af rituximab, der gav serum C_{trough} -niveauer, der var sammenlignelige med den intravenøse formulering af MabThera, når det blev givet som en del af induktionsbehandlingen hver 3. uge (se pkt. 5.2).

I første studie af studiet blev tidligere ubehandlede patienter med CD20-positivt, follikulært lymfom af grad 1, 2, eller 3a (n=127) inkluderet.

Formålet med andet studie var at fremskaffe yderligere data for virkning og sikkerhed af subkutan rituximab sammenlignet med intravenøst rituximab. Der blev anvendt en dosis på 1400 mg subkutan, som var blevet fastsat i første del. Tidligere ubehandlede patienter med CD20-positivt, follikulært lymfom af grad 1, 2 eller 3a (n= 283) blev inkluderet i anden del.

Det overordnede studiedesign var identisk i begge stadier, og patienterne blev randomiseret til en af følgende to behandlingsgrupper:

- MabThera subkutan formulering (n= 205): første behandlingsserie MabThera intravenøs formulering plus 7 behandlingsserier med MabThera subkutan formulering i kombination med op til 8 behandlingsserier CHOP- eller CVP-kemoterapi administreret hver 3. uge.
MabThera intravenøs formulering blev givet i standarddosen 375 mg/m² legemsoverfladeareal.
MabThera subkutan formulering blev givet i en fast dosis på 1400 mg.
Patienter med mindst partielt respons (PR) overgik til vedligeholdelsesbehandling med MabThera subkutan formulering, én gang hver 8. uge i 24 måneder.
- MabThera intravenøs formulering (n=205): 8 behandlingsserier med MabThera intravenøs formulering i kombination med op til 8 behandlingsserier CHOP- eller CVP-kemoterapi administreret hver 3. uge.
MabThera intravenøs formulering blev givet i standarddosen 375 mg/m² legemsoverfladeareal.
Patienter med mindst PR overgik til vedligeholdelsesbehandling med MabThera intravenøs formulering, én gang hver 8. uge i 24 måneder.

De vigtigste effektresultater fra den samlede analyse af 410 patienter i SABRINA studie 1 og 2 er vist i tabel 2.

Tabel 2 Effektresultater for SABRINA (BO22334) (ITT populationen)

		Samlet studie 1 & 2 N = 410	
		Rituximab intravenøs formulering (n = 205)	Rituximab subkutan formulering (n = 205)
Samlet responstrate ^a	Punktestimat	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% konfidensinterval	(79,2%, 89,5%)	(78,7%, 89,1%)
Komplet responstrate ^a	Punktestimat	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% konfidensinterval	(25,4%, 38,6%)	(25,9%, 39,1%)
Progressionsfri overlevelse ^b	Andel med tilfælde af progressionsfri overlevelse	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,90 (0,64%, 1,26%)	

Progressionsfri overlevelse (andel med tilfælde, sygdomsprogression/recidiv eller død af enhver årsag)

^a – ved slutning af induktion

^b – ved tidspunktet for den endelige analyse (median opfølgning 58 måneder)

Eksplorative analyser viste, at responsraterne mht. legemsoverfladeareal (BSA), kemoterapi og kønsundergruppe ikke var markant anderledes fra *intent-to-treat*-populationen.

Immungenicitet

Data fra udviklingsprogrammet for den subkutane formulering af MabThera indikerer, at dannelsen af anti-rituximab-antistoffer efter subkutan administration er sammenlignelig med dannelsen efter intravenøs administration I SABRINA-studiet (BO22334) var forekomsten af behandlingsinducerede/forhøjede anti-rituximab-antistoffer lav og sammenlignelig med den intravenøse og subkutane gruppe (henholdsvis 1,9 % *versus* 2 %). Forekomsten af behandlingsinducerede/forhøjede anti-rHuPH20-antistoffer var 8 % i den intravenøse gruppe sammenlignet med 15 % i den subkutane gruppe, og ingen af de patienter, som blev testet positive for anti-rHuPH20-antistoffer, blev testet positive for neutraliserede antistoffer.

Den overordnede andel af patienter med anti-rHuPH20-antistoffer forblev i opfølgningsperioden generelt konstant i begge kohorter. Den kliniske relevans af udviklingen af anti-rituximab-antistoffer eller anti-rHuPH20-antistoffer efter behandling med MabThera subkutan formulering er ukendt. Der var ikke nogen umiddelbar påvirkning af sikkerhed og virkning ved tilstedeværelse af anti-rituximab-antistoffer eller anti-rHuPH20-antistoffer.

Klinisk erfaring med MabThera koncentrat til opløsning til infusion ved non-Hodgkin-lymfom

Follikulært lymfom

Induktionsbehandling i kombination med kemoterapi

I et åbent, randomiseret studie blev 322 tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom randomiseret til CVP-kemoterapi (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² op til maksimalt 2 mg på dag 1 og prednisolon 40 mg/m² på dag 1-5) hver 3. uge i 8 serier eller til MabThera 375 mg/m² 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 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 3 andre randomiserede studier, hvor MabThera blev anvendt i kombination med andre kemoterapibehandlinger end CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α), har også vist signifikante forbedringer i responsrater, tidsafhængige parametre samt samlet overlevelse. Nøgleresultater fra alle 4 studier er opsummeret i Tabel 3.

Tabel 3 Sammenfatning af nøgleresultater fra 4 randomiserede fase III-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, %
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 – Overlevelse ved analysetidspunkt

Vedligeholdelsesbehandling:

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom

I et prospektivt, ublindet, internationalt, fase III-multicenter-studie fik 1193 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 1078 patienter responderede på induktionsbehandling, hvoraf 1018 blev randomiseret til MabThera vedligeholdelsesbehandling (n = 505) eller observation (n = 513). De 2 behandlingsgrupper var velbalancerede i forhold til *baseline*-karakteristika og sygdomsstatus. MabThera-vedligeholdelsesbehandling bestod af en enkelt MabThera-infusion på 375 mg/m² legemsoverflade 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 4).

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 4).

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 4).

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

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

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

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

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 kvalitet af respons på induktionsbehandling (CR, CRu eller PR). Eksplorative analyser af fordelene ved vedligeholdelsesbehandling viste en mindre udtalt effekt hos ældre patienter (> 70 år), dog var stikprøvestørrelserne små.

Recidiveret/refraktært follikulært lymfom

I et prospektivt, ublindt, internationalt, fase III-multicenterstudie blev 465 patienter med recidiveret/refraktært follikulært lymfom i første omgang randomiseret til induktionsbehandling med enten CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De 2 behandlingsgrupper var ligeligt fordelt med hensyn til *baseline*-karakteristika og sygdomsstatus. De i alt 334 patienter, der opnåede komplet eller partiel remission efter induktionsbehandling blev efterfølgende randomiseret til MabThera-vedligeholdelsesbehandling (n=167) eller observation (n=167). MabThera-vedligeholdelsesbehandling bestod af en enkelt infusion med MabThera på 375 mg/m² legemsoverflade administreret hver 3. måned indtil sygdomsprogression eller i en periode på højst 2 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 sammenlignet med CHOP (se Tabel 5).

Tabel 5 Induktionsfase: oversigt over effektresultater for CHOP versus R-CHOP (31 måneders median observationstid)

	CHOP	R-CHOP	p-værdi	Risikoreduktion¹⁾
Primær effekt				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Estimer beregnet ved risikoratio

²⁾ Seneste tumorrespons vurderet af investigator. Den "primære" statistiske test for "respons" var trend-testen af CR versus PR versus non-respons ($p < 0,0001$)

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

For patienter randomiseret til vedligeholdelsesfasen i studiet var den mediane observationstid 28 måneder fra vedligeholdelsesrandomisering. Vedligeholdelsesbehandling med MabThera førte til en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i det primære effektmål, PFS (tid fra vedligeholdelsesrandomisering til recidiv, sygdomsprogression eller død) sammenlignet med observation alene ($p < 0,0001$ log-rank test). Median-PFS var 42,2 måneder i MabThera-vedligeholdelsesbehandlingsarmen sammenlignet med 14,3 måneder i observationsarmen. Ved cox-regressionsanalyse reduceredes risiko for at opleve progressiv sygdom eller død med 61 % med MabThera-vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med observation (95 % konfidensinterval; 45-72 %). Den Kaplan-Meier-estimerede progressionsfri rate ved 12 måneder var 78 % i MabThera-vedligeholdelsesbehandlingsgruppen versus 57 % i observationsgruppen. En analyse af samlet overlevelse bekræftede den signifikante fordel ved MabThera-vedligeholdelsesbehandling i forhold til observation ($p=0,0039$ log-rank test). MabThera-vedligeholdelsesbehandling reducerede risiko for død med 56 % (95 % konfidensinterval; 22-75 %).

Tabel 6 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 ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analyse af undergrupper PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

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

Fordelen ved MabThera-vedligeholdelsesbehandling blev bekræftet ved alle undergruppeanalyser, uafhængigt af induktionsbehandling (CHOP eller R-CHOP) eller grad af respons på induktionsbehandling (CR eller PR) (Tabel 6). 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; længere opfølgning er dog nødvendig for at bekræfte denne observation.

Diffust storcellet B-celle non-Hodgkin-lymfom

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

Denne endelige effektanalyse inkluderede alle randomiserede patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) og den mediane opfølgningsperiode var ca. 31 måneder. De 2 behandlingsgrupper var godt afbalanceret i forhold til *baseline*-karakteristika og sygdomsstatus. Den endelige analyse bekræftede, at R-CHOP behandlingen var

forbundet med klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af længden af den progressionsfri overlevelse (de primære effektparametre var død, recidiv, forværring af lymfom eller påbegyndelse af ny lymfombehandling) ($p=0,0001$). Et Kaplan-Meier-estimat af den gennemsnitlige længde af den progressionsfri 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 ($p=0,0028$). Risiko for sygdomsprogression blev reduceret med 46 %, og risikoen for recidiv med 51 %. I alle patientundergrupper (køn, alder, aldersjusteret IPI, Ann Arbor-stadie, ECOG, β 2-mikroglobulin, LD, albumin, B-symptomer, udbredt sygdom, ekstranodale lymfomer, knoglemarvspåvirkning) var risikoratio 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 HAMA, fandtes intet respons. Af 356 patienter, der blev vurderet for ADA, var 1,1 % (4 patienter) positive.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rituximabs farmakokinetik efter administration af enkeltdosis MabThera subkutan 375 mg/m², 625 mg/m² og 800 mg/m² blev sammenlignet med MabThera intravenøs 375 mg/m² hos FL-patienter. Efter subkutan administration er absorptionen af rituximab langsom og når maksimal koncentration ca. 3 dage efter administration. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse estimeres en absolut biotilgængelighed på 71 %. Rituximaboptagelse øges dosisproportionalt over dosisspændet 375 mg/m² til 800 mg/m² subkutan. Farmakokinetiske parametre som clearance, fordelingsvolumen og halveringstid var sammenlignelige for de 2 formuleringer.

Studie BP22333 (SparkThera)

Et 2-delt fase Ib-studie der undersøgte farmakokinetik, sikkerhed og tolerabilitet af MabThera i subkutan formulering til patienter med follikulært lymfom (FL) som en del af vedligeholdelsesbehandlingen. I del 2 blev MabThera administreret som subkutan formulering i en fast dosis på 1400 mg ved subkutan injektion, i vedligeholdelsesbehandlingen efter mindst én behandlingsserie med MabThera intravenøs formulering til FL-patienter, som tidligere havde responderet på MabThera intravenøs formulering under induktionsbehandlingen.

Sammenligningen af forventet median C_{\max} data for MabThera i subkutan formulering og intravenøs formulering sammenfattes i tabel 7.

Tabel 7 Trial BP22333 (SparkThera): Absorption - Farmakokinetiske parametre for MabThera SC sammenlignet med MabThera i.v.

	MabThera subkutan	MabThera intravenøs
Forventet median C_{max} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Forventet median C_{max} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	189	184

Median T_{max} for MabThera i subkutan formulering var ca. 3 dage sammenlignet med, at T_{max} opstod ved eller tæt på slutningen af infusionen ved intravenøs formulering.

Studie BO22334 (SABRINA)

MabThera subkutan formulering blev administreret til tidligere ubehandlede FL-patienter i en fast subkutan dosis på 1400 mg i 6 behandlingsserier, og i kombination med kemoterapi, med 3 ugers mellemrum under induktionen, efter første behandlingsserie med MabThera var givet i intravenøs formulering. Serum-rituximab C_{max} ved behandlingsserie 7 var ens i de 2 behandlingsarme, med geometriske gennemsnitsværdier (CV%) på 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ og 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ for henholdsvis den intravenøse og den subkutane formulering, medførende et geometrisk gennemsnitsratio ($C_{max, SC}/C_{max, i.v.}$) på 0,941 (90% konfidensinterval: 0,872; 1,015).

Fordeling/elimination

Geometrisk gennemsnitligt C_{trough} og geometrisk gennemsnitligt AUC_{τ} fra Studie BP22333 og BO22334 sammenfattes i Tabel 8.

Tabel 8 Fordeling/elimination – Farmakokinetiske parametre for MabThera subkutan sammenlignet med MabThera intravenøs

Studie BP22333 (SparkThera)				
	Geometrisk gennemsnitligt C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrisk gennemsnitligt C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrisk gennemsnitligt AUC_{τ} behandlingsserie 2 (q2m) $\mu\text{g.dag/ml}$	Geometrisk gennemsnitligt AUC_{τ} behandlingsserie 2 (q3m) $\mu\text{g.dag/ml}$
MabThera subkutan formulering	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenøs formulering	25,9	10,9	4012	3947
Studie BO22334 (SABRINA)				
	Geometriske gennemsnitlige C_{trough} -værdier inden dosering i behandlingsserie 8 $\mu\text{g/ml}$		Geometriske gennemsnitlige AUC -værdier ved behandlingsserie 7 $\mu\text{g.dag/ml}$	
MabThera subkutan formulering	134,6		3778	
MabThera intravenøs formulering	83,1		2734	

I en farmakokinetisk populationsanalyse af 403 patienter med follikulært lymfom behandlet med MabThera subkutan og/eller intravenøst, enkelt- eller gentagne infusioner af MabThera som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi, var populationsestimater af ikke-specifik clearance (CL_1), initial specifik clearance (CL_2) - sandsynligvis skabt af B-celler eller tumorbyrde - og centralt kompartiment fordelingsvolumen (V_1), henholdsvis 0,194 l/dag, 0,535 l/dag og 4,37 l/dag. Den estimerede median for halveringstid for MabThera subkutan formulering var 29,7 dage (9,9 til 91,2 dage). Analysedatasættet indeholdt 6003 kvantificerbare prøver fra 403 patienter behandlet med rituximab SC og/eller i.v. i Studie BP22333 (3736 prøver fra 277 patienter) og Studie BO22334 (2267 prøver fra 126 patienter). 29 (0,48%) observationer efter dosering (alle fra Studie BP22333) var under kvantificeringsgrænsen. Der var ingen manglende kovariatværdier bortset fra B-celle værdier ved *baseline*. Tumorbyrde ved *baseline* var kun tilgængelig i Studie BO22334.

Særlige populationer

I det kliniske studie BO22334, blev effekt observeret imellem kropsstørrelse og eksponeringsratio i behandlingsserie 7, mellem rituximab subkutan formulering 1400 mg hver 3. uge og rituximab intravenøs formulering 375 mg/m² hver 3. uge med C_{trough} ratio på 2,29; 1,31 og 1,41 hos patienter med henholdsvis lavt, medium og højt legemsoverfladeareal (BSA) (lavt BSA $\leq 1,70$ m²; $1,70$ m² < medium BSA < $1,90$ m²; højt BSA $\geq 1,90$ m²). De tilsvarende AUC_{τ} ratio var 1,66; 1,17 og 1,32.

Der var ingen tegn på, at alder og køn skulle påvirke farmakokinetik for rituximab i klinisk relevant grad.

Anti-rituximab-antistoffer blev kun påvist hos 13 patienter og medførte ingen klinisk relevant stigning i steady-state clearance.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Rituximab er vist at være yderst specifikt over for CD20-antigenet på B-celler. Toksikologiske undersøgelser på cynomolgusaber 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 dag 20-50 i graviditeten) har ikke vist tegn på føtal toksicitet med 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 inden for 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 rituximab eller rHuPH20s effekt på fertiliteten. I generelle toksicitetsstudier med cynomolgusaber sås ingen negativ effekt på reproduktionsorganer hos hanner og hunner. Derudover sås rHuPH20 ikke at påvirke sædkvaliteten.

I embryoføtale udviklingsstudier med mus forårsagede rHuPH20 reduceret føtalvægt og fosterresorption ved systemisk niveau noget over det humane terapeutiske niveau.

Der sås ingen tegn på dysmorfogenese (dvs. teratogenese) stammende fra systemisk optagelse af rHuPH20.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidin hydrochloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

L-methionin

Polysorbat 80 (E433)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Der er ikke observeret uforlidelighed mellem MabThera subkutan formulering og polypropylen- eller polycarbonatmaterialet i sprøjter eller rustfrit stål i injektionsnåle og polyethylen-Luer-propper.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

30 måneder.

Efter første åbning

Når den subkutane MabThera-opløsning er trukket fra hætteglasset op i sprøjten, er opløsningen fysisk og kemisk stabil i 48 timer ved 2 °C - 8 °C og efterfølgende i 8 timer ved 30°C i diffust dagslys.

Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, bør klargøring finde sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Opbevaringstid og –forhold efter åbning inden anvendelse er brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas, af farveløst type I glas, med butylgummiprop med aluminiumsforsegling og lyserødt vipbart plastiklåg, indeholdende 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Hver pakning indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

MabThera leveres i sterile, pyrogenfri hætteglas uden konserveringsmiddel til engangsbrug. Et aftageligt klistermærke er påsat på hætteglassene, som angiver, styrke, administrationsvej og indikation. Klistermærket skal fjernes fra hætteglasset og skal påsættes sprøjten inden brug.

Følgende punkter vedrørende brug og bortskaffelse af sprøjter og andre skarpe genstande bør omhyggeligt overholdes:

- Nåle og sprøjter må aldrig genbruges
- Læg alle brugte nåle og sprøjter i beholder til skarpe genstande (punktursikret éngangsbeholder).

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)

EU/1/98/067/003

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

27. februar 2020

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