

## MabThera® (rituximab) intravenøs produktinformation (reumatoid artrit og polyangiitis)

**Indikationer\*:** 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 ledskeadeprogession, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedrer fysisk funktionsevne. MabThera er i kombination med glukokortikoider indiceret til induktion af remission hos voksne patienter med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (Wegeners granulomatose) (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA).

**Dosering og administration\*:** Patienter, som behandles med MabThera, skal have udleveret patientkortet ved hver infusion. *Reumatoid artrit:* En behandlingsserie med MabThera består af to intravenøse infusioner á 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. Forsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk fordel inden for denne tidsperiode. Præmedicinering med 100 mg i.v. methylprednisolon, 1000 mg paracetamol og et antihistamin bør altid gives min. 30 minutter før hver administration af MabThera, for at nedsætte hyppigheden og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner. *GPA/MPA:* Den anbefalede dosis er 375 mg/m<sup>2</sup> givet som intravenøs infusion én gang om ugen i 4 uger. Det anbefales at give methylprednisolon intravenøst 1000 mg daglig i 1-3 dage inden første MabThera infusion efterfulgt af prednison oralt 1 mg/kg daglig (dog højst 80 mg daglig med hurtig nedtitrering baseret på det kliniske behov) under og efter behandling. Før hver infusion bør der altid gives præmedicinering med et analgetikum/antipyretikum og et antihistamin. Det anbefales at give profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni til patienter med GPA/MPA under og efter behandling med MabThera i det omfang, det er relevant.

MabThera leveres som infusionskoncentrat i hætteglas. Fra dette trækkes den nødvendige mængde koncentrat op. Et tilsvarende volumen 0,9 % NaCl trækkes ud af en 500 ml NaCl-infusionspose, hvorefter den nødvendige mængde MabThera tilsættes. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt. Undgå skumdannelse. Tilberedt infusionsopløsning må ikke indgives som en hurtig intravenøs injektion eller bolus.

**Første infusion:** Initial infusionshastighed er 50 mg/time. Efter de første 30 minutter kan hastigheden øges med 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time. Såfremt der opstår betydelige bivirkninger under infusionen bør infusionshastigheden nedsættes eller infusionen afbrydes kortvarigt. Ved bedring af patientens symptomer kan infusionen fortsætte med halv hastighed. Milde til moderate infusionsrelaterede reaktioner responderer sædvanligvis på en reduktion af infusionshastigheden. Ved bedring af symptomerne kan infusionshastigheden øges.

**Efterfølgende infusioner:** Hvis patienten ikke har oplevet en alvorlig infusionsrelateret reaktion ved den første eller efterfølgende infusioner af en MabThera-dosis på 1000 mg administreret ud fra den oprindelige infusionsstid, kan de 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 infusionsstid anvendes ved administration af efterfølgende infusioner. Den hurtigere infusion bør ikke administreres til patienter, der har en klinisk relevant kardiovaskulær sygdom, inklusive arytmier, eller tidligere har oplevet alvorlige infusionsreaktioner ved en hvilken som helst tidligere biologisk behandling eller ved rituximab.

**Dosisjusteringer under behandlingen:** Det anbefales ikke at reducere MabThera dosis.

**Kontraindikationer\*:** MabThera er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Aktive, alvorlige infektioner. Svært immunkompromitterede patienter. Alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA klasse IV) eller alvorlig, ukontrolleret hjertesygdom.

**Bivirkninger\*:** *Reumatoid artrit:* Infusionsrelaterede bivirkninger forekommer hos ca. 23% ved første infusion og falder ved efterfølgende infusioner. Meget almindelige infusionsrelaterede reaktioner er hypertension, kvalme, udslæt, pyreksi, kløe, urticaria, halsirritation, hedeure, hypotension, rhinitis, kulderystelser, takykardi, træthed, orofaryngeale smerter, perifert ødem, erytem. Øvrige meget almindelige reaktioner omfatter øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektion, hovedpine og nedsat IgM niveauer. Incidensen af infusionsrelaterede bivirkninger nedsættes betydeligt under efterfølgende infusioner. Hyppigheden af infektioner er ca. 94 pr. 100 patientår. Infektionerne er som regel lette til moderate og lokaliseret i de øvre luftveje eller urinvejene.

*GPA/MPA:* Den samlede sikkerhedsprofil for MabThera til behandling af GPA/MPA stammer fra et klinisk studie med 99 patienter. Infusionsrelaterede bivirkninger forekom hos 12%, og blandt de hyppigst forekommende var cytokin-frigivelsessyndrom, ansigtsrødme, halsirritation og tremor. Alle infusionsrelaterede bivirkninger var af mild til moderat sværhedsgrad. MabThera blev givet i kombination med intravenøst glukokortikoid, som kan reducere incidens og sværhedsgrad af disse hændelser. Øvrige meget almindelige bivirkninger omfatter diarré, perifert ødem, muskelkramper, ledsmerter, rygsmerter, svimmelhed, tremor, søvnløshed, hoste, dyspnø, næseblod og hypertension. Den samlede infektionshyppighed er ca. 237 pr. 100 patientår. Infektionerne var som regel lette til moderate og var som regel øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner eller herpes zoster. Hyppigheden af alvorlige infektioner var 25 pr. 100 patient år, hvor den hyppigste var pneumoni (4 %). Se venligst det fulde produktresumé for uddybning af de rapporterede bivirkninger.

**Forsigtighedsregler\*:** Progressiv multifokal leukoencefalopati: 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. Henvisning til en neurolog skal overvejes, hvis det er klinisk relevant.

MabThera er forbundet med infusionsreaktioner, som kan være relateret til frigivelse af cytokiner og/eller andre kemiske mediatorer. Præmedicinering med i.v. glukokortikoider giver en signifikant reduktion i forekomst og alvorlighed af disse hændelser. De fleste hændelser er af mild til moderat sværhedsgrad. Ved efterfølgende infusioner falder andelen af påvirkede patienter. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner med dødelig udgang er blevet rapporteret efter markedsføring. Anafylaktiske og andre hypersensitivitetsreaktioner er blevet rapporteret og adrenalin, antihistaminer og glucocorticoider bør være tilgængelige til øjeblikkelig anvendelse i tilfælde af en allergisk reaktion. Patienten skal nøje overvåges under administrationen af MabThera.

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. Da hypotension kan forekomme under infusion af MabThera, bør det overvejes at seponere antihypertensiva 12 timer før infusion med MabThera. Samtidig anvendelse af andre DMARDs og MabThera end methotrexat anbefales ikke. Vaccinationer bør afsluttes mindst 4 uger, før MabThera administreres første gang. Tilfælde af hepatitis B-reakivering, herunder letale tilfælde, er rapporteret hos patienter med reumatoid artrit, granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis, som fik MabThera. Alvorlige hudreaktioner har været rapporteret, såsom toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Forsigtighed bør udvises, når anvendelsen 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. Samtidig anvendelse af MabThera og andre antireumatiske behandlinger end methotrexat anbefales ikke. Den intravenøse formulering af MabThera indeholder en så høj koncentration af natrium, at det bør tages i betragtning hos patienter på natriumdiæt.

Pædiatrisk anvendelse: Sikkerhed og effekt af MabThera til børn er ikke undersøgt.

**Graviditet eller amning\*:** Bør kun anvendes til gravide på tvingende indikation. MabThera bør ikke anvendes til ammende kvinder, og kvinder bør ikke amme 12 måneder efter afsluttet behandling. Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende sikker antikonception under behandling og i 12 måneder efter afsluttet behandling.

**Interaktioner\*:** Begrænset tilgængelige data på nuværende tidspunkt. Patienter med humant anti-mus antistof eller humant anti-kimært antistof-titer (HAMA/HACA) 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.

**Pakninger og priser:** MabThera leveres som infusionskoncentrat til fortynding. Infusionskoncentratet findes i hætteglas indeholdende 100 mg MabThera i 10 ml (10 mg/ml) pakning med 2 hætteglas samt hætteglas indeholdende 500 mg MabThera i 50 ml (10 mg/ml) pakning med 1 hætteglas. For dagsaktuelle priser henvises til [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)

**Udlevering:** BEGR. ATC-kode L01XC02.

\*Disse afsnit er forkortet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé.

Produktresuméet kan vederlagsfrit rekvireres hos Roche a/s, Industriholmen 59, 2650 Hvidovre, tlf. 36 39 99 99.

Dato for opdatering: 06.04.2018. SmPC dato: 16.03.2018