

MabThera® (rituximab) intravenøs og subkutan produktinformation (lymfom og leukæmi)

Indikation(er)*: 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, indiceret til behandling af patienter med CD20 positiv, diffust storcellet B-celle non-Hodgkin lymfom. Der er kun begrænsede effekt- og sikkerhedsdata tilgængelige for patienter, som tidligere er behandlet med monoklonale antistoffer inklusive MabThera, og for patienter, som er refraktære over for tidligere behandling med MabThera og kemoterapi. **Følgende indikationer gælder kun ved intravenøs formulering:** MabThera monoterapi er indiceret til behandling af patienter med grad III-IV follikulært lymfom, som er resistente overfor kemoterapi, eller som er i deres andet eller senere relaps efter kemoterapi. 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 kronisk lymfatisk leukæmi.

Dosering og administration*: **Follikulært lymfom: Kombinationsbehandling:** Anbefalet dosis i kombination med kemoterapi til induktionsbehandling hos tidligere ubehandlede eller recidiveret/ refraktære patienter er ved intravenøs formulering 375 mg/m². Ved subkutan formulering gives første serie som intravenøs formulering 375 mg/m² og efterfølgende serier gives subkutan formulering som injektion i fast dosis på 1400 mg. MabThera gives på dag 1 i hver kemoterapiserie i op til 8 serier efter intravenøs administration af glukokortikoid-komponenten, hvis det anvendes. **Vedligeholdelsesbehandling:** Anbefalet dosis til tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom, som har responderet på induktionsbehandling er ved intravenøs formulering 375 mg/m² og ved subkutan formulering 1400 mg en gang hver 2. måned indtil sygdoms-progression eller i maksimalt 2 år. Til recidiveret/refraktært follikulært lymfom, som har responderet på induktionsbehandling, er dosis ved intravenøs formulering 375 mg/m² og ved subkutan formulering 1400 mg en gang hver 3. måned indtil sygdomsprogression eller maksimalt i to år. **Monoterapi:** Til induktionsbehandling hos patienter med grad III-IV follikulært lymfom, som er resistente overfor kemoterapi, eller som er i deres andet eller senere relaps efter kemoterapi er den anbefalede dosis ved intravenøs formulering 375 mg/m² en gang om ugen i 4 uger. Til genbehandling efter recidiveret/refraktært follikulært lymfom til patienter, som tidligere har responderet på behandling med MabThera monoterapi, er den anbefalede dosis ved intravenøs formulering 375 mg/m² en gang om ugen i 4 uger.

Diffust storcellet B-celle non-Hodgkin lymfom: MabThera bør anvendes i kombination med CHOP kemoterapi. Den anbefalede dosis er ved intravenøs formulering 375 mg/m² og ved subkutan formulering gives første serie som intravenøs formulering 375 mg/m² og efterfølgende serier gives subkutan formulering 1400 mg. MabThera gives på dag 1 i hver kemoterapiserie i 8 serier efter intravenøs administration af glukokortikoid-komponenten af CHOP.

Kronisk lymfatisk leukæmi: For at nedsætte risikoen for tumorlysesyndrom hos CLL patienter, bør det sikres, at patienten er adækvat hydreret og har fået urikosurika 48 timer før behandlingsstart. Til patienter med lymfocytalt >25 x 10⁹/l bør der gives 100 mg prednison eller prednisonol intravenøst kort før infusion af MabThera. Den anbefalede dosis af MabThera i kombination med kemoterapi er 500mg/m², dog gives 375 mg/m² ved 1. infusion. Der gives i alt 6 serier med MabThera.

Præmedicinering: Ved behandling af non-Hodgkin lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi bør det overvejes at give glukokortikoider, hvis dette ikke indgår i kemoterapien, der kombineres med. Der bør altid gives præmedicinering med et antipyretikum og et antihistamin.

Intravenøs formulering: Den tilberedte infusionsopløsning må ikke indgives som en hurtig intravenøs injektion eller bolus. **Første infusion:** Den anbefalede begyndeshastighed 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 kortere eller længere tid. Ved bedring af patientens symptomer kan infusionen fortsætte med halv hastighed. Milde til moderate infusionsrelaterede reaktioner responderer sædvanligvis på reduktion af infusionshastigheden.

Efterfølgende infusioner: Kan infunderes med initial hastighed på 100 mg/time og øges med 100 mg/time hvert 30. minut til maksimalt 400 mg/time.

Subkutan formulering: Er ikke beregnet til intravenøs administration og skal kun gives som subkutan injektion over ca. 5 minutter. Patienten bør overvåges i mindst 15 minutter efter en subkutan injektion.

Dosisjusteringer under behandlingen: Det anbefales ikke at reducere MabThera dosis. Når MabThera gives i kombination med kemoterapi, bør de kemoterapeutiske lægemidler reduceres i henhold til standard doseringsreduktion.

Kontraindikationer*: MabThera er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for ethvert af præparatets indholdsstoffer eller overfor murine proteiner. Aktive, alvorlige infektioner. Svært immunkompromitterede patienter.

Bivirkninger*: Infusionsrelaterede bivirkninger forekommer hos ca. 50 % i de kliniske studier, og primært under første infusion og indenfor de første 1-2 timer.

Bivirkninger omfatter oftest feber, kulderystelser og rigor. Andre symptomer er hvedtore, angioødem, bronchospasmer, opkastning, kvalme, urticaria/udslæt, træthed, hovedpine, halsirritation, rhinitis, pruritus, smerter, takykardi, hypertension, hypotension, dyspnø, dyspepsi, asteni og tegn på tumorlysesyndrom. I ca. 12 % af tilfældene forekom der svære infusionsrelaterede bivirkninger som fx hypotension og bronchospasmer. Incidensen af infusionsrelaterede bivirkninger aftager væsentligt med de efterfølgende infusioner. Ikke-infusionsrelaterede bivirkninger: Hæmatologiske forandringer (neutropeni) kan ses. Øget hyppighed af lokale candidainfektioner og herpes zoster er set. Under vedligeholdelsesbehandling er set en højere infektionshyppighed. Kardiovaskulære bivirkninger blev rapporteret hos 18,8 % af patienterne i behandlingsperioden. De hyppigste var hypotension og hypertension. Sikkerhedsprofilen for den subkutane formulering er sammenlignelig med den intravenøse formulering bortset fra lokale reaktioner ved injektionsstedet, som inkluderer smerter, hævelse, induration, blødning, erythema, kløe og udslæt.

Se venligst de fulde produktresuméer for uddybning af de rapporterede bivirkninger.

Forsigtighedsregler*: Patienter med stor tumorbyrde eller med et højt antal (≥ 25 x 10⁹/l) af cirkulerende maligne celler fx CLL patienter, som måske har forøget risiko for især alvorligt cytokinfrigivelsessyndrom, må der kun behandles med yderste forsigtighed, og når andre terapeutiske alternativer er fuldt udnyttede. Disse patienter skal monitoreres tæt gennem hele den første infusion. Det bør overvejes at give disse patienter første infusion med nedsat hastighed. Cytokinfrigivelsessyndrom ses meget sjældent, men kan være en alvorlig tilstand karakteriseret ved alvorlig dyspnø ofte sammen med bronchospasme og hypoxi, foruden feber, kulderystelser, rigor, urticaria, og angioødem. Opræder symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom skal infusionen afbrydes, og patienten behandles symptomatisk. Patienter med tidligere langesvigt eller pulmonal tumor infiltration kan have større risiko for ikke at tåle behandlingen og bør behandles med ekstra forsigtighed. Anafylaktiske og andre hypersensitivitetsreaktioner er blevet rapporteret og adrenalin, antihistaminer og glukokorticoide bør være tilgængelige til øjeblikkelig anvendelse i tilfælde af en allergisk reaktion. Eftersom hypotension kan forekomme under infusion af MabThera, bør det overvejes at afbryde behandling med antihypertensive lægemidler 12 timer før infusion med MabThera. Angina pectoris, hjertearytmier såsom atriefibrillen og atrieflagen, 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. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om progressiv multifocal leukoencefalopati (PML) efter markedsføring. I hovedparten af tilfældene er MabThera givet i kombination med kemo eller som del af hæmatopoetisk stamcelletransplantation. Sjældne tilfælde af hepatitis B reaktivering er rapporteret. Patienter, der tidligere har haft en hepatitis B infektion skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på aktiv hepatitis B infektion, når rituximab anvendes sammen med cytotoxiske kemoterapi. Alvorlige hudreaktioner har været rapporteret, hvoraf nogle havde dødelig udgang. 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 tvungende 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*: Begrænsede tilgængelige data på nuværende tidspunkt. Patienter med titere fra humant anti-muse antistof eller humant anti-chimerisk antistof (HAMA/HACA) kan få allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, når de behandles med andre diagnostiske eller terapeutiske monoklonale antistoffer.

Pakninger og priser: MabThera leveres som infusionskoncentrat til fortynding til intravenøs behandling eller opløsning til subkutan injektion. Infusionskoncentratet findes i hætteglas indeholdende 100 mg MabThera i 10 ml (10 mg/ml), pakninger med 2 hætteglas samt i hætteglas indeholdende 500 mg MabThera i 50 ml (10 mg/ml), pakning med 1 hætteglas. Opløsning til subkutan injektion findes i hætteglas indeholdende 1400 mg MabThera i 11,7 ml (120 mg/ml), pakning med 1 hætteglas. For dagsaktuelle priser henvises til 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