

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

MabThera 1400 mg injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 120 mg rituximab.

En injektionsflaska innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Rituximab är en genetiskt framställd chimär mus/human monoklonal antikropp som består av ett glykosylerat immunglobulin med humana IgG1 konstanta regioner och murina variabla regioner av de lätta och tunga kedjorna. Antikroppen produceras av mammalie- (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renas med affinitetskromatografi och jonbytare, samt specifik viral inaktivering och reningssteg.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium per dos, d.v.s är näst intill natriumfritt.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar till opalescent, färglös till svagt guldfärgad vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabThera är indicerat för vuxna med Non-Hodgkins lymfom (NHL):

MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi.

Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling.

MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom i kombination med CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon).

4.2 Dosering och administreringsätt

MabThera ska administreras under noggrann övervakning av erfaren sjukvårdspersonal och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning (se avsnitt 4.4)

Premedicinering bestående av ett antipyretikum och ett antihistaminläkemedel, t ex. paracetamol och difenhydramin, bör alltid administreras före varje administrering med MabThera.

Premedicinering med glukokortikoider bör övervägas om MabThera inte ges i kombination med glukokortikoidinnehållande kemoterapi för behandling av non-Hodgkins lymfom.

Dosering

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering som används för vuxna patienter är en subkutan injektion med en fast dos på 1400 mg oavsett patientens kroppsytta.

Innan behandling med MabThera subkutana injektioner inleds, måste alla patienter alltid först ha fått en fullständig dos av MabThera givet som intravenös infusion med MabThera intravenös formulering (se avsnitt 4.4).

Om patienterna inte fick en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion innan övergången till subkutan administrering, ska patienterna under de efterföljande behandlingscyklerna fortsätta med MabThera intravenös formulering till dess att en fullständig intravenös dos framgångsrikt har kunnat ges. Byte till MabThera subkutan formulering kan därför endast ske inför den andra eller efterföljande behandlingscykler.

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan formulering) och styrka ges till patienten såsom förskrivet.

MabThera subkutan formulering är inte avsett för intravenös administrering och ska enbart ges via subkutan injektion. Styrkan 1400 mg är enbart avsedd för subkutan injektion vid Non-Hodgkins lymfom (NHL).

Follikulära non-Hodgkins lymfom

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av MabThera givet i kombination med kemoterapi för induktionsbehandling av tidigare obehandlade patienter eller patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom är: en första behandlingscykel med MabThera intravenös formulering 375 mg/m² kroppsytta, följt av behandlingscykler med MabThera subkutan formulering som injiceras med en fast dos på 1400 mg per behandlingscykel under upp till 8 behandlingscykler.

MabThera bör ges dag 1 i varje behandlingscykel efter administrering av glukokortikoidkomponenten i kemoterapin, om möjligt.

Underhållsbehandling

- Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering givet som underhållsbehandling till patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 1400 mg givet en gång varannan månad (med start två månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år (totalt 12 administreringar).

- Relapserade/refraktära follikulära lymfom

Den rekommenderade dosen av MabThera subkutan formulering givet som underhållsbehandling till patienter med relapserade/refraktära follikulära lymfom som har svarat på induktionsbehandling är: 1400 mg givet en gång var tredje månad (med start tre månader efter senaste dos av induktionsbehandlingen) till sjukdomsprogression eller under maximalt två år (totalt 8 administreringar).

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

MabThera ska användas i kombination med CHOP. Den rekommenderade dosen är: Första behandlingscykeln, MabThera intravenöst: 375 mg/m² kroppsyta följt av behandlingscykler med MabThera subkutan formulering som injiceras med en fast dos på 1400 mg per behandlingscykel. Totalt: 8 cykler.

MabThera ges på dag 1 i varje behandlingscykel efter intravenös infusion av glukokortikoidkomponenten i CHOP.

Säkerhet och effekt av MabThera har ej visats i kombination med annan kemoterapi vid diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom.

Dosjusteringar under behandling

Ingen dosjustering av MabThera rekommenderas. När MabThera ges i kombination med kemoterapi, bör standardiserade dosjusteringar för de kemoterapeutiska läkemedlen tillämpas (se avsnitt 4.8).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av MabThera hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter (> 65 år).

Administreringssätt

Subkutana injektioner:

MabThera 1400 mg subkutan formulering ska endast ges som subkutan injektion, under ca 5 minuter. Den subkutana injektionsnålen får endast fästas på sprutan omedelbart före administrering för att undvika en potentiell tilltäppning av kanylen.

MabThera subkutan formulering ska injiceras subkutant i bukväggen men aldrig i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.

Inga data finns tillgängliga på huruvida man kan utföra injektionen på andra ställen på kroppen, därför ska injektionerna begränsas till bukväggen.

Under behandlingsomgången med MabThera subkutan formulering, bör andra läkemedel för subkutan administrering helst ges på andra områden.

Om en injektion avbryts kan den om lämpligt återupptas på samma eller ett annat ställe.

Intravenös infusion:

För information om doseringsanvisningar och administrerings sätt för MabThera 100 mg och 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, hänvisas till deras respektive produktresuméer (SPC).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot murina proteiner, hyaluronidas eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår immunsuppression.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Den information som lämnas i avsnitt 4.4 avser användning av MabThera subkutan formulering på de godkända indikationerna dvs *Behandling av non-Hodgkins lymfom (styrka 1400 mg)* och *Behandling av kronisk lymfatisk leukemi (styrka 1600 mg)*. För information om de övriga indikationerna, hänvisas till produktresuméerna (SPC) för MabThera intravenös formulering.

Användning av MabThera subkutan formulering som monoterapi till patienter med stadium III-IV follikulära lymfom, som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi, kan inte rekommenderas eftersom säkerheten för veckovis subkutan administrering inte har fastställts.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Användning av MabThera kan associeras med en ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienter måste övervakas med regelbundna intervaller för nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML. Om PML misstänks, måste fortsatt behandling avbrytas till dess att PML har uteslutits. Läkaren ska utvärdera patienten för att avgöra om symtomen visar på neurologisk nedsättning, och om så är fallet, om dessa symtom möjligen skulle kunna tyda på PML. Konsultation med en neurolog bör övervägas om det är kliniskt indicerat.

Om det finns några tvivel ska ytterligare utredning inklusive MRI företrädesvis med kontrast, CSF-test för JC-virus DNA och upprepade neurologiska utredningar, övervägas.

Läkaren ska vara särskilt observant på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker själv (t ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom). Patienter ska också få rådet att informera sin partner eller vårdgivare om sin behandling eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte själv är medveten om.

Om en patient utvecklar PML måste behandling med MabThera sättas ut permanent.

Efter återställande av immunsystemet hos immunförsvagade patienter med PML har stabilisering eller förbättring setts. Det är fortfarande okänt om tidig upptäckt av PML och avbruten MabThera-behandling kan leda till liknande stabilisering eller förbättring.

Infusions-/administrationsrelaterade reaktioner

MabThera associeras med infusions-/administrationsrelaterade reaktioner, vilka kan vara relaterade till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer. Cytokinfrisättningsyndrom kan kliniskt sett vara svårskiljbara från akuta överkänslighetsreaktioner.

Dessa reaktioner som inkluderar cytokinfrisättningsyndrom, tumörllyssyndrom och anafylaktiska och överkänslighetsreaktioner, beskrivs nedan. De är inte specifikt relaterade till administrerings sättet av MabThera och kan observeras med båda formuleringarna.

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång har rapporterats efter marknadsintroduktionen av den intravenösa formuleringen av MabThera, vilka inträder från 30 minuter till 2 timmar efter start av den första intravenösa infusionen med MabThera. Dessa reaktioner kännetecknades av pulmonella händelser och i vissa fall ingick snabb tumörllys och tecken på tumörllyssyndrom i tillägg till feber, frossa, stelhet, hypotension, urtikaria, angioödem och andra symtom (se avsnitt 4.8).

Allvarligt cytokinfrisättningsyndrom karakteriseras av svår dyspné ofta förenad med bronkospasm och hypoxi. Dessutom förekommer feber, frossa, stelhet, urtikaria och angioödem. Syndromet kan uppvisa tecken på tumörllyssyndrom såsom hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperfosfatemi, akut njurinsufficiens och laktatdehydrogenas (LDH)-stegring och kan vara associerat med akut andningsinsufficiens och död. Med den akuta respiratoriska svikten kan pulmonella lunginfiltrat eller ödem förekomma (fynd vid lungröntgen). Syndromet uppkommer vanligen inom en till två timmar efter att första infusionen påbörjats. Patienter med känd lunginsufficiens eller med tumörinfiltrat i lungorna kan löpa större risk och ska behandlas med stor försiktighet. Infusionen ska omedelbart avbrytas om patienten utvecklar symtom på svår cytokinfrisättning (se avsnitt 4.2) och ges optimal symtomatisk behandling. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring av tillståndet ska dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörllyssyndrom och lunginfiltrat försvunnit eller uteslutits. Det är ovanligt att upprepade behandling av patienter, vars reaktioner helt gått tillbaka, på nytt gett upphov till allvarligt cytokinfrisättningsyndrom.

Patienter med stor tumörbörda eller ett stort antal ($\geq 25 \times 10^9/l$) cirkulerande maligna celler, vilka kan löpa större risk för utveckling av särskilt allvarligt cytokinfrisättningsyndrom, bör behandlas med yttersta försiktighet. Dessa patienter måste övervakas mycket noggrant under den första infusionen. För dessa patienter bör man överväga en reducerad infusionshastighet under den första infusionen eller en delad dosering under två dygn under den första cykeln och de efterföljande cyklerna om antalet lymfocyter fortfarande är $>25 \times 10^9/l$.

Anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter intravenös administrering av proteiner till patienter. Typiskt för dessa reaktioner är att de, i motsats till cytokinfrisättningsyndromet, inträffar inom några minuter efter det att infusionen påbörjats. Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner, som t ex. epinefrin (adrenalin), antihistaminer och glukokortikoider, ska finnas tillgängliga för akut insättande i händelse av en allergisk reaktion orsakad av MabThera. Kliniska tecken på anafylaxi kan likna de vid ett cytokinfrisättningsyndrom (se ovan). Reaktioner som hänför sig till överkänslighet har rapporterats mindre frekvent än de som relateras till cytokinfrisättning.

I vissa fall rapporterades ytterligare reaktioner vilka var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni.

Eftersom hypotension kan inträffa vid administrering av MabThera bör utsättning av antihypertensiva läkemedel övervägas 12 timmar innan MabThera ges.

Infusionsrelaterade biverkningar av alla typer har observerats hos 77 % av patienterna behandlade med intravenös formulering av MabThera (inklusive cytokinfrisättningsyndrom med hypotension och bronkospasm hos 10 % av patienterna) se avsnitt 4.8. Dessa symtom är vanligtvis reversibla efter avbrytande av infusionen och följt av behandling med ett antipyretikum och ett antihistamin. I vissa fall kan behandling med syrgas, koksaltinfusion, bronkdilaterare och glukokortikoider behövas. För svåra reaktioner hänvisas till texten ovan om cytokinfrisättningsyndromet.

Administrationsrelaterade reaktioner har observerats hos upp till 50 % av patienterna som behandlats med MabThera subkutan formulering i kliniska studier. De reaktioner som uppträdde inom 24 timmar efter den subkutana injektionen bestod främst av rodnad, klåda, utslag och reaktioner på injektionsstället såsom smärta, svullnad och rodnad. Reaktionerna var i allmänhet milda eller måttliga (grad 1 eller 2) samt av övergående natur (se avsnitt 4.8).

Lokala hudreaktioner var mycket vanligt hos patienter som fick subkutan MabThera i kliniska studier. Symptomen inkluderade smärta, svullnad, induration, blödning, rodnad, klåda och utslag (se avsnitt 4.8). Vissa lokala hudreaktioner inträffade mer än 24 timmar efter subkutan administrering med MabThera. Majoriteten av lokala hudreaktioner som sågs efter administrering av MabThera subkutan formulering var milda eller måttliga och försvann utan någon särskild behandling.

Innan behandling med MabThera subkutana injektioner inleds, måste alla patienter alltid först ha erhållit en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion med MabThera intravenös formulering. Den största risken att drabbas av en administrationsrelaterad reaktion ses i allmänhet under första cykeln. Genom att inleda behandlingen med MabThera som intravenös infusion kan detta möjliggöra en bättre hantering av administrationsreaktionerna genom att bromsa eller stoppa den intravenösa infusionen.

Om patienterna inte fick en fullständig dos av MabThera som intravenös infusion innan övergången till subkutan administrering, ska patienterna under de efterföljande behandlingscyklerna fortsätta med MabThera intravenös formulering till dess att en fullständig intravenös dos framgångsrikt har kunnat ges.

Byte till MabThera subkutan formulering kan därför endast ske inför den andra eller efterföljande behandlingscykler.

Liksom för den intravenösa formuleringen bör MabThera subkutan formulering administreras i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning och under noggrann övervakning av erfaren sjukvårdspersonal. Premedicinering bestående av ett analgetikum/ antipyretikum och ett antihistamin bör alltid administreras före varje dos av MabThera subkutan formulering. Premedicinering med glukokortikoider bör också övervägas.

Patienterna bör observeras under minst 15 minuter efter subkutan administrering av MabThera. En längre period kan vara lämplig hos patienter med en ökad risk för överkänslighetsreaktioner.

Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sin behandlande läkare om symptom som tyder på allvarlig överkänslighetsreaktion eller cytokinfrisättningsyndrom inträffar någon gång efter administrering av läkemedlet.

Hjärtat

Angina pectoris, hjärtarytmier såsom förmaksfladder och -flimmer, hjärtsvikt och/eller hjärtinfarkt har förekommit hos patienter behandlade med MabThera. Patienter med kardiell anamnes och/eller som behandlats med kardiotoxisk kemoterapi ska övervakas nogga.

Hematologisk toxicitet

Även om MabThera i monoterapi inte är myelosuppressiv, ska försiktighet iakttas när behandling av patienter med neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 75 \times 10^9/l$ övervägs eftersom klinisk erfarenhet från denna patientgrupp är begränsad. MabThera intravenös formulering har använts hos 21 patienter som genomgick autolog benmärgstransplantation och hos andra riskgrupper med en förmodad reducerad benmärgsfunktion utan att inducera myelotoxicitet.

Komplett blodstatus, inklusive neutrofil- och trombocyträkning, bör kontrolleras regelbundet vid MabThera-behandling.

Infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive de med dödlig utgång, kan inträffa vid behandling med MabThera (se avsnitt 4.8). MabThera ska inte administreras till patienter med en aktiv svår infektion (t ex. tuberkulos, sepsis och opportunistiska infektioner, se avsnitt 4.3).

Läkare ska iaktta försiktighet vid övervägande av användning av MabThera på patienter med en anamnes av återkommande eller kroniska infektioner eller med bakomliggande tillstånd som ytterligare kan öka mottagligheten för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.8).

Fall av hepatit B-reakivering inklusive fulmant hepatit med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fått MabThera intravenös formulering. Majoriteten av dessa patienter var även exponerade för cytostatika. Screening för hepatit B-virus (HBV) ska utföras hos alla patienter innan behandling med MabThera inleds. Screening bör åtminstone omfatta HBsAg-status och antiHBc-status, vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion bör inte behandlas med MabThera. Patienter med positiv hepatit B-serologi (antingen HBsAg eller antiHBc) ska konsultera experter på leversjukdomar innan behandling startas och ska övervakas samt omhändertas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Mycket sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats efter marknadsintroduktionen av MabThera intravenös formulering vid behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL) (se avsnitt 4.8). Majoriteten av patienterna hade fått rituximab i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner efter behandling med MabThera har inte studerats hos patienter med NHL och vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte. Patienter som behandlas med MabThera kan få vaccinationer med avdödade vacciner. Svansfrekvensen kan emellertid vara lägre med avdödade vacciner. I en icke randomiserad studie, hade patienter med relapserad låggradig NHL, som fick MabThera intravenös formulering i monoterapi vid jämförelse med friska obehandlade kontroller, lägre svansfrekvens på stelkrampsvaccination (16 % jämfört med 81 %) och

Keyhole Limpet-hemocyanin (KLH) neoantigen (4 % jämfört med 69 % vid en uppskattning av >2 gånger så stor ökning i antikroppstiter).

Medelvärde av pre-terapeutisk antikroppstiter mot en rad olika antigener (streptokockpneumoni, influensa A, påssjuka, röda hund och vattkoppor) kvarstod under minst 6 månader efter behandling med MabThera.

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, varav några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om reaktionerna misstänks kunna associeras till MabThera bör behandlingen sättas ut permanent.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För tillfället finns begränsade data över möjliga interaktioner med MabThera.

Samtidig behandling med MabThera verkade inte ha någon effekt på fludarabins eller cyklofosfamids farmakokinetik. Dessutom var det heller ingen tydlig effekt av fludarabin och cyklofosamid på MabTheras farmakokinetik.

Patienter med titrar av humana antimusantikroppar (HAMA) eller anti-läkemedelsantikropp (ADA) kan få allergiska- eller överkänslighetsreaktioner vid behandling med andra diagnostiska eller terapeutiska monoklonala antikroppar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av den långa retentionstiden för rituximab hos patienter med låga halter av B-celler ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 12 månader efter avslutad behandling med MabThera.

Graviditet

IgG immunoglobuliner passerar placentabarriären.

B-cellsnivåerna hos nyfödda barn vars mamma exponerats för MabThera har inte undersökts i kliniska studier. Det finns inte tillräckliga och välkontrollerade data från studier på gravida kvinnor, däremot har övergående förlust av B-celler och lymfocytopeni rapporterats hos några nyfödda vars mödrar har exponerats för MabThera under graviditeten. Liknande effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). På grund av detta ska MabThera inte administreras till gravida kvinnor om inte de möjliga fördelarna överväger den eventuella risken.

Amning

Det är inte känt om rituximab utsöndras i bröstmjölken. Eftersom maternellt IgG utsöndras i bröstmjölken, och rituximab detekterades i mjölken från digivande apor, ska kvinnor emellertid inte amma då de behandlas med MabThera och i 12 månader efter avslutad MabThera-behandling.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på skadliga effekter av rituximab eller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) på fortplantningsorganen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna av MabThera på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts, men den farmakologiska effekten och de biverkningar som hittills rapporterats tyder på ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De uppgifter som lämnas i detta avsnitt avser användning av MabThera inom onkologi. För information om de autoimmuna indikationerna hänvisas till produktresuméerna för MabThera intravenös formulering.

Summering av säkerhetsprofilen

Under utvecklingsprogrammet var säkerhetsprofilen för MabThera subkutan formulering jämförbar med den för intravenösa formuleringen med undantag för lokala hudreaktioner.

Lokala hudreaktioner, inklusive reaktioner vid injektionsstället, var mycket vanligt hos patienter som fick MabThera subkutan formulering. I fas 3 studien SABRINA (BO22334) rapporterades lokala hudreaktioner hos upp till 20 % av patienterna som fick subkutan MabThera. De vanligaste lokala hudreaktionerna i den behandlingsgrupp som behandlats med MabThera subkutan var rodnad vid injektionsstället (13%), smärta vid injektionsstället (7%) och ödem vid injektionsstället (4%). Biverkningar som sågs efter subkutan administrering var milda eller måttliga, bortsett från en patient som rapporterade en lokal hudreaktion (utslag vid injektionsstället) av intensitet motsvarande grad 3 efter den första administreringen av MabThera subkutan (cykel 2). I gruppen som behandlats med MabThera subkutan var lokala hudreaktioner av alla grader vanligast under den första subkutana behandlingscykeln (cykel 2), följt av den andra subkutana behandlingscykeln och minskade därefter vid efterföljande injektioner.

Biverkningar som rapporterats för MabThera subkutan formulering

Risken för akuta administrationsrelaterade reaktioner i samband med den subkutana formuleringen av MabThera utvärderades i två öppna studier på patienter med follikulära lymfom, under induktion och underhåll (SABRINA/BO22334) och vid enbart underhållsbehandling (SparkThera/BP22333). I SABRINA studien rapporterades svåra administrationsrelaterade reaktioner (grad ≥ 3) hos två patienter (2%) efter administrering av MabThera subkutan formulering. Dessa biverkningar var utslag vid injektionsstället och muntorrhet av grad 3.

I SparkThera studien rapporterades inga allvarliga administrationsrelaterade reaktioner.

Biverkningar som rapporterats för MabThera intravenös formulering

Erfarenhet från non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Den sammantagna säkerhetsprofilen av MabThera vid non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi är baserad på data från patienter från kliniska studier och från data som inkommit efter marknadsintroduktionen. Dessa patienter var behandlade med antingen MabThera i monoterapi (som induktionsbehandling eller underhållsbehandling efter induktionsbehandlingen) eller i kombination med kemoterapi.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som fick MabThera var infusionsrelaterade reaktioner som uppstod hos majoriteten av patienterna under den första infusionen. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskar väsentligt med efterföljande infusioner och är mindre än 1 % efter åtta doser av MabThera.

Infektioner (framförallt bakteriella och virala) uppstod hos ungefär 30-55 % av patienterna i kliniska studier på patienter med NHL och hos 30-50 % av patienterna i kliniska studier på patienter med KLL.

De mest frekventa rapporterade eller observerade, allvarliga biverkningarna var:

- Infusionsrelaterade reaktioner (inklusive cytokinfrisättningsyndrom, tumörlyssyndrom), se avsnitt 4.4
- Infektioner, se avsnitt 4.4
- Hjärt-kärslrubbingar, se avsnitt 4.4

Andra allvarliga biverkningar som rapporterats är hepatit B-reaktivering och PML (se avsnitt 4.4)

Förekomsten av biverkningar som har rapporterats med MabThera enbart eller i kombination med cytostatika summeras i tabell 1. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde och är presenterade efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningar som bara identifierats efter marknadsintroduktion, och där frekvens inte kunnat uppskattats, är listade under "Ingen känd frekvens".

Tabell över biverkningar

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsintroduktion hos patienter med NHL och KLL behandlade med MabThera monoterapi/underhållsbehandling eller i kombination med kemoterapi

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	bakteriella infektioner, virala infektioner, ^{+b} bronkit	sepsis, ⁺ pneumoni, ⁺ febril infektion, ⁺ herpes zoster, ⁺ infektion i andningsvägarna, svampinfektioner, infektioner av okänt ursprung, ⁺ akut bronkit,		allvarlig virus-infektion ²		

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		sinuit, hepatit B ¹				
Blodet och lymfsystemet	neutropeni, leukopeni, +febril neutropeni, +trombocytopeni	anemi, +pancytopeni, +granulocytopeni	koagulations-rubbningar, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, lymfadenopati		övergående IgM-stegring i serum ³	fördröjd neutropeni ³
Immunsystemet	infusionsrelaterade reaktioner ⁴ , angioödem	hypersensitivitet		anafylaxi	tumörlys-syndrom, cytokin-frisättnings-syndrom ⁴ , serumsjuka	infusionsrelaterad akut reversibel trombocytopeni ⁴
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktminskning, perifert ödem, ansiktsödem, LDH-stegring, hypokalcemi				
Psykiska störningar			depression, nervositet			
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi, hypestesi, agitation, sömnlöshet, vasodilatation, yrsel, oro	dysgeusi		perifer neuropati, facialisför-lamning ⁵	kranial neuropati, förlust av andra sinnes-förmåelser ⁵
Ögon		lakrimationsstörningar, konjunktivit			svår förlust av synförmågan ⁵	
Öron och balansorgan		tinnitus, smärta i öronen				förlust av hörseln ⁵
Hjärtat		+hjärtinfarkt ⁴ och ⁶ , arytm, +förmaksflimmer, takykardi, +hjärtpåverkan	+vänster hjärtkammar-svikt, +supraventrikulär takykardi, +ventrikulär takykardi, +angina, +myokard-ischemi, bradykardi	svåra hjärt-rubbningar ⁴ och ⁶	hjärtsvikt ⁴ och ⁶	

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl		hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension			vaskulit (övervägande kutan), leukocyto-klas-tisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		bronkospasm ⁴ , respiratorisk sjukdom, bröstsmärta, dyspné, ökad hosta, rinit	astma, bronkiolitis obliterans, lungsjukdom, hypoxi	interstitiell lung-sjukdom ⁷	andnings-insuf-ficiens ⁴	lung-infiltration
Magtarm-kanalen	illamående	kräkning, diarré, buksmärta, dysfagi, stomatit, förstoppning, dyspepsi, anorexi, halsirritation	förstorad buk		gastro-intestinal perforation ⁷	
Hud och subkutan vävnad	pruritus, hudutslag, +alopeci	urtikaria, svettningar, nattliga svettningar, + hudpåverkan			svåra bullösa hudreaktioner, Stevens-Johns-ons syndrom, toxisk epidermal-nekrolys (Lyells syndrom) ⁷	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		hypertoni, myalgi, artralgi, ryggvärk, ont i nacken, värk				
Njurar och urinvägar					njurinsufficiens ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	feber, frysningar, asteni, huvudvärk	tumörsmärta, rodnad, sjukdomskänslighet, förkylnings-syndrom, +trötthet, +frossa, +	smärta vid infusions-stället			

Organ-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		multi-organsvikt ⁴				
Undersökningar	minskade IgG-nivåer					

För varje biverkning baserades den beräknade frekvensen på alla grader av reaktioner (från mild till svår), förutom för biverkningar markerade med "+" där frekvensen endast baserades på svåra (\geq grad 3 NCI common toxicity criteria) reaktioner. Endast den högsta frekvensen som observerades i studierna har rapporterats

¹ innefattar reaktivering och primära infektioner; frekvens baserad på R-FC regimen vid återfall/refraktär KLL

² se också avsnitt infektioner nedan

³ se också avsnitt hematologiska biverkningar nedan

⁴ se också avsnitt infusionsrelaterade reaktioner nedan. Sällsynta fall med dödlig utgång har rapporterats

⁵ tecken och symtom på kranial neuropati. Uppkommen vid olika tidpunkter upp till flera månader efter avslutad behandling med MabThera

⁶ observerat huvudsakligen hos patienter med tidigare hjärtproblem och/eller hjärttoxisk kemoterapi och var främst associerade med infusionsrelaterade reaktioner

⁷ inkluderar fall med dödlig utgång

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier, men rapporterades med en likvärdig eller lägre incidens i behandlingsgruppen med MabThera jämfört med kontrollgruppen: hematotoxicitet, neutropen infektion, urinvägsinfektion, sensorisk störning, pyrexia.

Tecken och symtom på en infusionsrelaterad reaktion rapporterades hos mer än 50 % av patienterna i kliniska studier med MabThera intravenös formulering. Dessa sågs främst under den första infusionen, vanligen under de första en till två timmarna. Dessa symtom omfattade i huvudsak feber, frossa och stelhet. Andra symtom inkluderade hudrodnad, angioödem, bronkospasm, kräkningar, illamående, urtikaria/utslag, trötthet, huvudvärk, halsirritation, rinit, klåda, värk, takykardi, hypertension, hypotension, dyspné, dyspepsi, asteni och tecken på tumörlyssyndrom. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (såsom bronkospasm, hypotension) förekom i upp till 12 % av fallen. Ytterligare reaktioner som rapporterats i några fall var hjärtinfarkt, förmaksflimmer, lungödem och akut reversibel trombocytopeni. Försämring av existerande hjärtproblem såsom angina pectoris eller hjärtsvikt eller allvarliga hjärtrubbningar (hjärtsvikt, hjärtinfarkt, förmaksflimmer), lungödem, multipel organsvikt, tumörlyssyndrom, cytokinfrisättningsyndrom, njursvikt och respiratorisk svikt rapporterades i lägre eller okänd frekvens. Incidensen av infusionsrelaterade symtom minskade väsentligt med efterföljande intravenösa infusioner och utgör < 1 % av patienterna efter den åttonde cykeln av MabThera (-innehållande) behandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

MabThera framkallade B-cellsdepletion hos ca 70-80 % av patienterna men associerades med en minskad mängd immunoglobuliner i serum hos endast en minoritet av patienterna.

Lokaliserad candidainfektion och Herpes zoster rapporterades med en högre incidens i gruppen behandlad med MabThera i randomiserade studier. Svåra infektioner rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som

behandlats med MabThera i monoterapi. Högre frekvens av infektioner överlag, inklusive grad 3- och 4-infektioner, observerades vid underhållsbehandling med MabThera upp till 2 år vid jämförelse med kontrollgruppen. Ingen kumulativ toxicitet i form av infektioner rapporterades över en 2-årig behandlingsperiod. Dessutom har andra allvarliga virusinfektioner antingen nya, reaktiverade eller försämrade, några med dödlig utgång, rapporterats vid MabThera-behandling. Majoriteten av patienterna hade behandlats med MabThera i kombination med kemoterapi eller som en del av en hematopoetisk stamcellstransplantation. Exempel på dessa allvarliga virusinfektioner är infektioner orsakade av herpesvirus (Cytomegalovirus, Varicella Zoster-virus och Herpes Simplex-virus), JC-virus (progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) och hepatit C-virus. Fall av PML med dödlig utgång som uppkommit efter sjukdomsprogression och upprepade behandling har även rapporterats i kliniska studier. Fall av hepatit B-reakivering har rapporterats, majoriteten av de patienterna fick MabThera i kombination med cytotoxisk kemoterapi. Progression av Kaposi sarkom har observerats vid behandling med MabThera hos patienter med existerande Kaposi sarkom. Dessa fall uppstod vid ej godkända indikationer och majoriteten av patienterna var HIV-positiva.

Hematologiska biverkningar

I kliniska studier med MabThera i monoterapi givet i 4 veckor, uppstod i en minoritet av patienterna hematologiska abnormaliteter och de var vanligen milda och reversibla. Svår (grad 3/4) neutropeni rapporterades hos 4,2 %, anemi hos 1,1 % och trombocytopeni hos 1,7 % av patienterna. Vid underhållsbehandling med MabThera i upp till 2 år, rapporterades leukopeni (5 % jämfört med 2 %, grad 3/4) och neutropeni (10 % jämfört med 4 %, grad 3/4) vid en högre incidens i jämförelse med kontrollgruppen. Incidensen av trombocytopeni var låg (<1 %, grad 3/4) och det fanns ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna. I studier med MabThera i kombination med kemoterapi, rapporterades under behandlingens gång oftare grad 3/4 leukopeni (R-CHOP 88 % jämfört med CHOP 79 %), neutropeni (R-CVP 24 % jämfört med CVP 14 %; R-CHOP 97 % jämfört med CHOP 88 %) med högre frekvens jämfört med enbart kemoterapi. Däremot var den högre incidensen neutropeni hos patienter behandlade med MabThera och kemoterapi inte associerad med en högre incidens av infektioner och infestationer i jämförelse med patienter behandlade med enbart kemoterapi. Ingen skillnad rapporterades för incidensen av anemi. Några fall av fördröjd neutropeni, som uppstått mer än fyra veckor efter sista infusionen av MabThera har rapporterats.

I studier med MabThera på patienter med Waldenströms makroglobulinemi, observerades övergående IgM-stegringar i serum efter behandlingens början, vilket kan vara associerad med hyperviskositet och relaterade symtom. Den övergående ökningen av IgM återgick vanligen till åtminstone de ursprungliga nivåerna inom 4 månader.

Hjärt-kärlbiverkningar

Hjärt-kärlbiverkningar rapporterades hos 18,8 % av patienterna under kliniska studier med MabThera i monoterapi varav de mest frekvent rapporterade händelserna var hypotension och hypertension. Fall av grad 3- eller 4-arytmi (inklusive ventrikulär och supraventrikulär takykardi) och angina pectoris under infusion rapporterades. Vid underhållsbehandling var incidensen av grad 3/4 hjärtfel jämförbar mellan patienter behandlade med MabThera och kontrollgruppen. Kardiella händelser rapporterades som allvarliga biverkningar (inklusive förmaksflimmer, myokardinfarkt, vänsterkammarsvikt, myokard ischemi) hos 3 % av patienterna som behandlades med MabThera jämfört med <1 % av de i kontrollgruppen. I studier som utvärderar MabThera i kombination med kemoterapi, var incidensen av grad 3 och 4 hjärtarytmier, övervägande supraventrikulära arytmier såsom takykardi och förmaksflimmer/-fladder, högre i R-CHOP-gruppen (14 patienter, 6,9 %) i jämförelse med CHOP-gruppen (3 patienter, 1,5 %). Alla dessa arytmier uppstod antingen i samband med en MabThera-infusion eller var associerade med predisponerade

tillstånd såsom feber, infektion, akut hjärtinfarkt eller existerande respiratorisk- och kardiovaskulär sjukdom. Ingen skillnad observerades i incidensen av andra grad 3 och 4 hjärthändelser inklusive hjärtsvikt, myokardsjukdom och manifest kranskärllssjukdom mellan R-CHOP- och CHOP-gruppen.

Andningsvägar

Fall av interstitiell lungsjukdom, några med dödlig utgång, har rapporterats.

Neurologiska rubbningar

Under behandlingsperioden (induktionsbehandling med R-CHOP i som mest åtta cykler) upplevde fyra patienter (2 %), som alla hade kardiovaskulära riskfaktorer och behandlades med R-CHOP, tromboembolisk cerebrovaskulära händelser under första behandlingscykeln. Det var ingen skillnad i incidensen av andra tromboemboliska händelser mellan behandlingsgrupperna. Däremot fick tre patienter (1,5 %) i CHOP-gruppen cerebrovaskulära händelser, som alla uppstod under uppföljningstiden.

Fall av PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)/ RPLS (reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats. Tecken och symtom inkluderade synstörning, huvudvärk, krampanfall och förändrad mental status, med eller utan associerad hypertoni. En PRES/RPLS-diagnos behöver bekräftas genom bilddiagnostik av hjärnan. De rapporterade fallen hade kända riskfaktorer för PRES/RPLS, inkluderande patientens bakomliggande sjukdom, hypertoni, immunosuppressiv behandling och/eller kemoterapi.

Gastrointestinala rubbningar

Gastrointestinal perforation som i vissa fall lett till dödsfall har observerats hos patienter som behandlats med MabThera mot non-Hodgkins lymfom (NHL). I majoriteten av dessa fall administrerades MabThera tillsammans med kemoterapi.

IgG-nivåer

I de kliniska studierna som studerade MabThera som underhållsbehandling vid relapserande/refraktära follikulära lymfom var de mediana IgG-nivåerna under den lägsta gränsen för normalvärdet (LLN) (<7 g/l) i både observationsgruppen och MabThera-gruppen efter induktionsbehandling. I observationsgruppen ökade IgG nivåerna efterhand till över LLN, men i MabThera-gruppen förblev de konstanta. Andelen patienter med IgG-nivåer under LLN var ungefär 60 % i MabThera-gruppen under hela den 2 åriga behandlingsperioden, medan andelen minskade i observationsgruppen (36 % efter 2 år).

Hud och subkutan vävnad

Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom, vissa med dödlig utgång, har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Patientundergrupper - MabThera i monoterapi

Äldre patienter (≥ 65 år):

Incidensen av biverkningar av alla grader och grad 3/4 var lika hos äldre patienter jämfört med yngre patienter (< 65 år).

Stor tumörbörda:

Det var en högre incidens av grad 3/4 biverkningar hos patienter med stor tumörbörda än hos patienter utan stor tumörbörda (25,6 % jämfört med 15,4 %) Incidensen av biverkningar av någon grad var liknande i de två grupperna.

Förnyad behandling:

Andelen patienter som rapporterade biverkningar efter förnyad behandling med ytterligare kurer av MabThera var ungefär densamma som andelen patienter som rapporterade biverkningar efter initial exponering (för någon grad och för grad 3/4 biverkningar)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Begränsad erfarenhet med doser högre än den godkända dosen av MabThera intravenös formulering är tillgängliga från kliniska studier på människa. Den högsta intravenösa dosen av MabThera som testats på människor hittills är 5000 mg (2250 mg/m²). Denna dos testades i en dosupptrappingsstudie hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Inga ytterligare säkerhetssignaler identifierades.

Hos patienter som får en överdos bör infusionen omedelbart avbrytas och patienterna noga övervakas.

Tre patienter i studien SABRINA (BO22334) med MabThera subkutan formulering, fick oavsiktligt subkutan formulering administrerat intravenöst med en maximal dos av 2780 mg rituximab utan någon ogynnsam effekt.

Patienter som får en överdos eller felmedicinering ska noga övervakas.

Fem fall av överdosering med MabThera har rapporterats efter marknadsintroduktion. Tre fall hade inga rapporterade biverkningar. De två fall av biverkningar som rapporterades var influensaliknande symptom efter en dos på 1,8 g rituximab och fatal andningssvikt efter en dos på 2 g rituximab.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska ämnen, monoklonala antikroppar, ATC-kod L01X C02

MabThera subkutan formulering innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), ett enzym som används för att öka spridningen och absorptionen av samtidigt administrerade substanser när de ges subkutant.

Rituximab binder specifikt till det transmembrana antigenet, CD20, ett icke glykosylerat fosfoprotein, lokaliserat på pre-B- och mogna B-lymfocyter. Antigenet uttrycks på > 95 % av alla B-cells non-Hodgkins lymfom.

CD20 återfinns både på normala och maligna B-celler, men inte på hematopoietiska stamceller, pro B celler, normala plasmaceller eller annan normal vävnad. Detta antigen internaliseras inte vid antikroppsbindning och secernerar inte från cellytan. CD20 cirkulerar inte i plasma som ett fritt antigen och konkurrerar således inte om antikroppsbindningen.

Fab-domänen hos rituximab binder till CD20 antigenet på B-lymfocyter och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys. Möjliga mekanismer för effektormedierad lys av

celler inkluderar komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) som ett resultat av C1q-bindningen och antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) medierad av en eller flera Fc_γ-receptorer på ytan av granulocyter, makrofager och NK-celler. Genom bindning till CD20 antigenet på B-lymfocyter har rituximab även visats inducera celledöd via apoptos.

Antalet perifera B-celler sjönk under normalvärdet efter att den första infusionen med MabThera fullföljts. Hos patienter behandlade för hematologiska maligniteter började B-cellsnivåerna att återhämta sig inom 6 månader efter avslutad behandling och generellt återgå till normala värden inom 12 månader efter avslutad behandling, även om det hos vissa patienter kan ta längre tid (upp till en median återhämtningstid på 23 månader efter induktionsbehandling). Hos patienter med reumatoid artrit observerades en omedelbar minskning av antalet B-celler i perifert blod efter två MabThera-infusioner på 1000 mg givna med 14 dagars intervall. Antalet B-celler i perifert blod började återkomma från vecka 24 och normalisering av B-cellsnivåerna observerades hos majoriteten av patienterna efter 40 veckor, oavsett om MabThera gavs som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Klinisk erfarenhet av MabThera subkutan formulering hos patienter med non-Hodgkins lymfom

Den kliniska erfarenheten av MabThera subkutan formulering hos patienter med non-Hodgkins lymfom är baserad på data från en fas III-studie (SABRINA BO22334) hos patienter med follikulära lymfom (FL) och en fas Ib dos-studie (SparkThera BP22333) hos patienter med follikulära lymfom. Resultat från studien BP22333 presenteras i avsnitt 5.2.

Studie BO22334 (SABRINA)

En fas III, internationell, multicenter, randomiserad, kontrollerad, öppen studie i två delar utfördes på patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom, för att undersöka "non inferiority" av den farmakokinetiska profilen, tillsammans med effekt och säkerhet av MabThera subkutan formulering i kombination med CHOP eller CVP jämfört med MabThera intravenös formulering i kombination med CHOP eller CVP.

Målet med den första delen var att fastställa den subkutana rituximab-dosen som resulterade i jämförbara dalkoncentrationer (C_{trough}) i serum för MabThera subkutan formulering jämfört med MabThera intravenös formulering, när detta ges som en del av induktionsbehandling var tredje vecka (se avsnitt 5.2). Del 1 inkluderade tidigare obehandlade patienter (n=127) med CD20-positivt follikulärt lymfom (FL) av grad 1, 2 eller 3a.

Målet med den andra delen var att ta fram ytterligare effekt- och säkerhetsdata för subkutant rituximab jämfört med intravenöst rituximab med den i del 1 fastställda subkutana dosen på 1400 mg. Tidigare obehandlade patienter med CD20-positivt follikulärt lymfom av grad 1, 2 eller 3a (n=283) inkluderades i del 2.

Den övergripande studiedesignen var identisk i de båda delarna och patienterna randomiserades till följande två behandlingsgrupper:

- MabThera subkutan formulering (n = 205): en första cykel med MabThera intravenös formulering plus 7 cykler av MabThera subkutan formulering i kombination med upp till 8 cykler av CHOP eller CVP, som administrerades var tredje vecka. MabThera intravenös formulering användes i standarddosen 375 mg/m² kroppsytta. MabThera subkutan formulering gavs i en fast dos på 1400 mg. Patienter som uppnådde minst partiell respons (PR) gick över på underhållsbehandling med MabThera subkutan formulering en gång var åttonde vecka under 24 månader.

- MabThera intravenös formulering (n = 205): 8 cykler av MabThera intravenös formulering i kombination med upp till 8 cykler av CHOP eller CVP som administrerades var tredje vecka. MabThera intravenös formulering användes i standarddosen 375 mg/m². Patienter som uppnådde minst PR gick över på underhållsbehandling med MabThera intravenös formulering en gång var åttonde vecka under 24 månader.

De viktigaste effektresultaten i en poolad analys av 410 patienter i SABRINA studien del 1 och del 2 visas i tabell 2.

Tabell 2 Effektresultat i SABRINA (BO22334) (intention-to-treat-populationen)

		Poolad del 1 och 2 N = 410	
		Rituximab intravenös formulering (n = 205)	Rituximab subkutan formulering (n = 205)
ORR ^a	Punktskattning	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	95% KI	[79,2%; 89,5%]	[78,7%; 89,1%]
CRR ^a	Punktskattning	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	95% KI	[25,4%; 38,6%]	[25,9%; 39,1%]
PFS ^b	Andel med PFS-händelse	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Hazard ratio (95% KI)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR (Overall Response Rate) - Responsfrekvens

CRR (Complete Response Rate) - Kompletta responsfrekvens

PFS - Progressionsfri överlevnad (Progression-Free Survival) (andel med händelser, sjukdomsprogression/relaps eller död av någon orsak)

a - Vid slutet av induktion

b - Vid tidpunkt för final analys (median uppföljningstid 58 månader)

Explorativa analyser visade att responsfrekvensen i subgrupperna kroppsytta (=body surface area, BSA), kemoterapi och kön inte skiljde sig nämnvärt från intention-to-treat (ITT)-populationen.

Immunogenicitet

Data från utvecklingsprogrammet för MabThera subkutan formulering tyder på att bildandet av anti-rituximab-antikroppar efter subkutan administrering är jämförbar med det som observerades efter intravenös administrering. I SABRINA studien (BO22334) var incidensen av behandlingsinducerade/ökade anti-rituximab-antikroppar låg och jämförbar mellan den intravenösa och de subkutana grupperna (1,9 % respektive 2 %). Incidensen av behandlingsinducerade/ökade anti-rHuPH20-antikroppar var 8 % i den intravenösa behandlingsgruppen jämfört med 15 % i den subkutana behandlingsgruppen, och ingen av de patienter som testades positiva för anti-rHuPH20-antikroppar testades positiva för neutraliserande antikroppar.

Den totala andelen patienter som visade sig ha anti-rHuPH20 antikroppar var generellt konstant under uppföljningsperioden i båda kohorterna. Den kliniska relevansen av utveckling av anti-rituximab-antikroppar eller anti-rHuPH20-antikroppar efter behandling med MabThera subkutan formulering är inte känd. Förekomsten av anti-rituximab-antikroppar eller anti-rHuPH20-antikroppar hade ingen synbar inverkan på säkerhet eller effekt.

Klinisk erfarenhet av MabThera koncentrat till infusionsvätska, lösning för infusion hos patienter med non-Hodgkins lymfom

Folikullära lymfom

Initial behandling, i kombination med kemoterapi

I en öppen randomiserad studie blev totalt 322 tidigare obehandlade patienter med follikulära lymfom randomiserade till behandling med antingen kemoterapi med CVP (cyklofosamid 750 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² till maximalt 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m²/dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 cykler eller till behandling med MabThera 375 mg/m² i kombination med CVP (R-CVP). MabThera gavs dag 1 i varje behandlingscykel. Totalt 321 patienter (162 R-CVP, 159 CVP) erhöll behandling och analyserades avseende effekt. Mediantiden för uppföljning av patienterna var 53 månader. R-CVP gav en signifikant fördel jämfört med CVP avseende det primära effektmåttet, tid till behandlingssvikt (27 månader jämfört med 6,6 månader, p < 0,0001, log-rank test). Andelen patienter med ett tumorsvar (CR, CRu, PR) var signifikant högre (p < 0,0001 Chi-Square test) i R-CVP-gruppen (80,9 %) än i CVP-gruppen (57,2 %). Behandling med R-CVP medförde en signifikant förlängning av tid till sjukdomsprogress eller död jämfört med CVP, 33,6 månader respektive 14,7 månader (p < 0,0001, log-rank test). Mediantiden för responsduration var 37,7 månader i R-CVP-gruppen och 13,5 månader i CVP-gruppen (p < 0,0001, log-rank test).

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna avseende överlevnad visade en signifikant klinisk skillnad (p=0,029, log-rank test stratifierad efter center): överlevnadsfrekvensen vid 53 månaders uppföljning var 80,9 % för patienterna i R-CVP-gruppen jämfört med 71,1 % för patienterna i CVP-gruppen.

Resultaten från tre andra randomiserade studier med MabThera i kombination med annan kemoterapibehandling än CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferon- α) har också visat signifikanta förbättringar avseende responsfrekvens, tidsberoende parametrar liksom överlevnad.

De huvudsakliga resultaten från alla fyra studierna finns summerade i tabell 3.

Tabell 3 Översikt över de huvudsakliga resultaten från fyra randomiserade fas III-studier som utvärderar fördelarna med MabThera och olika kemoterapibehandlingar vid follikulära lymfom

Studie	Behandling (n)	Median-uppföljning (månader)	ORR (%)	Komplettresponns (%)	Median TTF/PFS/ EFS (månader)	OS (%)
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14,7 33,6 P<0,0001	53 månader 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2,6 år Ej nådd p < 0,001	18 månader 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28,8 Ej nådd p < 0,0001	48 månader 74 87 p = 0,0096

Studie	Behandling (n)	Median-uppföljning (månader)	ORR (%)	Komplettresponns (%)	Median TTF/PFS/ EFS (månader)	OS (%)
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Ej nådd p < 0,0001	42 månader 84 91 p = 0,029

EFS - Händelsefri överlevnad

TTP - Tid till sjukdomsprogress eller död

PFS - Progressionsfri överlevnad

TTF - Tid till behandlingssvikt

OS - Överlevnad vid tidpunkten för analyserna

Underhållsbehandling

Tidigare obehandlat follikulärt lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie fick 1193 patienter med tidigare obehandlat avancerat follikulärt lymfom induktionsbehandling med R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) eller R-FCM (n=44) enligt läkarens val. Totalt svarade 1078 patienter på induktionsbehandlingen av vilka 1018 randomiserades till underhållsbehandling med MabThera (n=505) eller observation (n=513). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus.

Underhållsbehandling med MabThera bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsytan givet varannan månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Den fördefinierade primära analysen genomfördes vid en medianobservationstid på 25 månader från randomisering, resulterade underhållsbehandling med MabThera i kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring i primär effektvariabel, progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av prövaren, i jämförelse med observation av patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (Tabell 4).

Signifikant nytta av underhållsbehandling med MabThera sågs också för de sekundära effektvariablerna händelsefri överlevnad (EFS, event-free survival), tid till nästa anti-lymfombehandling (TNLT), tid till nästa kemoterapibehandling (TNCT) samt responsfrekvens (ORR, overall response rate) i den primära analysen (Tabell 4).

Data från den förlängda uppföljningen av patienter i studien (median uppföljningstid, 9 år) bekräftade den långsiktiga nyttan av MabThera underhållsbehandling avseende PFS, EFS, TNLT och TNCT (Tabell 5).

Tabell 4 Översikt av effektresultat för MabThera jämfört med observation vid den protokolldefinierade primära analysen och efter median uppföljningstid på 9 år (slutlig analys)

	Primär analys (median uppföljningstid: 25 månader)		Slutlig analys (median uppföljningstid: 9.0 år)	
	Observation n=513	MabThera n=505	Observation n=513	MabThera n=505
Primär effektvariabel				
Progressionsfri överlevnad (median)	NR	NR	4,06 år	10,49 år
log-rank p-värde	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% KI)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	

riskreduktion	50%		39%	
Sekundär effektvariabel				
Överlevnad (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p-värde	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95% KI) riskreduktion	0,89 (0,45, 1,74) 11%		1,04 (0,77, 1,40) -6%	
Händelsefri överlevnad (median)	38 månader	NR	4,04 år	9,25 år
log-rank p-värde	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% KI) riskreduktion	0,54 (0,43, 0,69) 46%		0,64 (0,54, 0,76) 36%	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 år	NR
log-rank p-värde	,0003		<0,0001	
hazard ratio (95% KI) riskreduktion	0,61 (0,46, 0,80) 39%		0,66 (0,55, 0,78) 34%	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 år	NR
log-rank p-värde	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95% KI) riskreduktion	0,60 (0,44, 0,82) 40%		0,71 (0,59, 0,86) 39%	
Komplett svarsfrekvensen *	55%	74%	61%	79%
Chi 2 test p-värde	<0,0001		<0,0001	
Oddsratio (95% KI)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Komplett svarsfrekvensen (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
Chi-2 test p-värde	<0,0001		<0,0001	
Oddsratio (95% KI)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

*Vid slutet av underhållsbehandling/observation; slutliga analysresultat baserat på 73 månaders median uppföljningstid. Uppföljning: NR; ej nåbar vid tidpunkt för klinisk cut-off, TNCT: tid till nästa kemoterapibehandling, TNLT: tid till nästa anti-lymfombehandling

Underhållsbehandling med MabThera gav genomgående nytta i alla fördefinierade testade sub-grupper: kön (man, kvinna), ålder (<60 år, ≥60 år), FLIPI score (≤1, 2 eller ≥3), induktionsbehandling (R-CHOP, R-CVP eller R-FCM) och oberoende av kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR/CRu eller PR). Explorativa analyser av nyttan med underhållsbehandling visade mindre uttalad effekt hos äldre patienter (>70 år), dock var antalet litet.

Relapserade/refraktära follikulära lymfom

I en prospektiv, öppen, internationell, multicenter, fas III-studie randomiserades 465 patienter med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom i ett första steg till induktionsbehandling med antingen CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon; n=231) eller MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende patientkaraktäristik vid studiestart samt sjukdomsstatus. Totalt 334 patienter som uppnådde total eller partiell remission efter induktionsbehandlingen randomiserades i ett andra steg till MabThera underhållsbehandling (n=167) eller observation (n=167). MabThera underhållsbehandling bestod av en infusion av MabThera 375 mg/m² kroppsyta givet var tredje månad till sjukdomsprogression eller under en period av maximalt 2 år.

Den finala effektanalysen inkluderade alla patienter som randomiserades till båda delarna av studien. Efter en medianobservationstid på 31 månader för patienter som randomiserades till induktionsfasen, ökade R-CHOP signifikant behandlingsutfallet för patienterna med relapserat/refraktärt follikulärt lymfom jämfört med CHOP (se tabell 5).

Tabell 5 Induktionsfas: Översikt av effektresultaten för CHOP jämfört med R-CHOP (31 månaders medianobservationstid)

	CHOP	R-CHOP	p-värde	Riskreduktion ¹⁾
Primäreffekt				
ORR ²⁾		87 %	0,0003	na
CR ²⁾	74 %	29 %	0,0005	na
PR ²⁾	16 %	58 %	0,9449	na
	58 %			

¹⁾ Estimatens beräknades som riskkvot.

²⁾ Sista tumorsvar enligt bedömning av prövaren. Det "primära" statistiska testet för "respons" var trendanalys av CR kontra PR kontra non-response (inget svar) (p < 0,0001)

Förkortningar: NA (not available) = inte tillgängligt; ORR (overall response rate) = responsfrekvens; CR (complete response)= komplett respons; PR (partial response) = partiell respons.

För patienter som randomiserades till studiens underhållsfas var mediantiden för observation 28 månader från randomisering till underhållsbehandling. Underhållsbehandling med MabThera ledde till kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar i primära effektvariabler, PFS, (tid från randomisering till underhållsbehandling till relaps, sjukdomsprogression eller död) vid jämförelse med enbart observation (p < 0,0001 log-rank test). Medianvärdet för PFS var 42,2 månader i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 14,3 månader i observationsgruppen. Användning av cox regressionsanalys visade att risken för sjukdomsprogress eller död reducerades med 61 % med MabThera underhållsbehandling jämfört med observation (95 % KI; 45 % -72 %). Kaplan-Meier-estimerad progressionsfri frekvens efter 12 månader var 78 % i gruppen med MabThera underhållsbehandling jämfört med 57 % i observationsgruppen. En analys av överlevnad bekräftade den signifikanta nyttan med MabThera underhållsbehandling framför observation (p=0,0039 log-rank test). MabThera underhållsbehandling reducerade risken för död med 56 % (95 % KI; 22 % -75 %).

Tabell 6 Underhållsbehandlingsfas: Översikt av effektresultaten för MabThera jämfört med observation (28 månaders medianobservationstid)

Effektparameter	Kaplan-Meier estimat av mediantid till händelse (månader)			Risk-reduktion
	Observation (n = 167)	MabThera (n=167)	Log-rank p-värde	

<i>Progressionsfri överlevnad (PFS)</i>	14,3	42,2	<0,0001	61 %
<i>Överlevnad</i>	NR	NR	0,0039	56 %
<i>Tid till ny lymfombehandling</i>	20,1	38,8	<0,0001	50 %
<i>Sjukdomsfri överlevnad^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67 %
<i>Subgruppsanalys</i>				
<i>PFS</i>				
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 %
<i>OS</i>				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR (not reached) = inte uppnått; ^a: endast tillämpligt för patienter som får ett komplett respons.

Nytan med MabThera underhållsbehandling bekräftades i alla subgrupper som analyserades, oavsett induktionsbehandling (CHOP eller R-CHOP) eller kvaliteten på svaret på induktionsbehandlingen (CR eller PR) (tabell 6). MabThera underhållsbehandling förlängde signifikant medianvärdet för PFS hos patienter som svarade på CHOP induktionsbehandling (median PFS 37,5 månader jämfört med 11,6 månader, $p < 0,0001$) liksom hos dem som svarade på R-CHOP induktionsbehandling (median PFS 51,9 månader jämfört med 22,1 månader, $p = 0,0071$). Trots att subgrupperna var små, gav MabThera underhållsbehandling en signifikant fördel beträffande överlevnad för både patienter som svarade på CHOP och patienter som svarade på R-CHOP, även om en längre uppföljningsperiod krävs för att bekräfta denna observation.

Diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom

I en randomiserad och öppen studie erhöll totalt 399 tidigare obehandlade äldre patienter (60-80 år) med diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkins lymfom CHOP enligt standardbehandling (cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² upp till ett maximum av 2 mg dag 1, och prednisolon 40 mg/m² /dag under dag 1-5) var tredje vecka under 8 behandlingscykler, eller MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera administrerades under den första dagen av behandlingscykeln.

Den finala effektanalysen inkluderade samtliga randomiserade patienter (197 CHOP, 202 R-CHOP) och hade en mediantid för uppföljning på ca 31 månader. De två behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende sjukdomskaraktäristika och sjukdomsstatus vid studiestart. Den finala analysen bekräftade att R-CHOP-behandling medförde en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av händelsefri överlevnad (primär effektparameter; händelserna bestod av död, återfall eller progression av lymfom, eller insättning av ny antilymfombehandling) ($p = 0,0001$). Mediantiden för händelsefri överlevnad beräknad enligt Kaplan Meier var 35 månader för R-CHOP jämfört med 13 månader för CHOP, motsvarande en riskreduktion på 41 %. Vid 24 månader skattades överlevnaden till 68,2 % för R-CHOP jämfört med 57,4 % för CHOP. En uppföljande analys av överlevnad, gjord vid en mediantid för uppföljning på 60 månader, bekräftade fördelen med R-CHOP jämfört med CHOP ($p = 0,0071$), motsvarande en riskreduktion på 32 %.

Analysen av samtliga sekundära parametrar (responsfrekvenser, progressionsfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad, responsduration) bekräftade behandlingseffekten av R-CHOP jämfört med CHOP. Andelen komplett respons efter behandlingscykel 8 var 76,2 % i R-CHOP-gruppen och 62,4 % i CHOP-gruppen ($p=0,0028$). Risken för sjukdomsprogress reducerades med 46 % och risken för återfall med 51 %. För samtliga patientundergrupper (kön, ålder, åldersjusterad IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, $\beta 2$ -mikroglobulin, LDH, albumin, B-symtom, stor tumörbörda ("bulky"), extranodala lokaliseringar, benmärgsengagemang) var riskförhållandet för händelsefri överlevnad och överlevnad (vid en jämförelse av R-CHOP med CHOP) mindre än 0,83 respektive 0,95. Enligt åldersjusterad IPI förbättrade R-CHOP utfallet både för högrisk- och lågriskpatienter.

Kliniska laboratoriefynd

Av 67 patienter utvärderade avseende HAMA, kunde ingen respons noteras. Av 356 patienter utvärderade avseende ADA var 1,1 % (fyra patienter) positiva.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultaten för rituximab för alla undergrupper av den pediatrika populationen för follikulärt lymfom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för rituximab efter administrering av en engångsdos MabThera subkutan formulering 375 mg/m², 625 mg/m² och 800 mg/m² jämfördes med MabThera intravenös formulering 375 mg/m² hos patienter med follikulärt lymfom. Efter subkutan administrering är absorptionen av rituximab långsam och når maximala koncentrationer ca 3 dagar efter administrering. Baserat på data från populationsfarmakokinetiska analyser uppskattades en absolut biotillgänglighet på 71%.

Rituximabexponeringen ökade dosproportionellt inom det subkutana dosintervallet från 375 mg/m² till 800 mg/m². Farmakokinetiska parametrar som clearance, distributionsvolym och eliminationshalveringstid var jämförbara för de båda formuleringarna.

Studie BP22333 (SparkThera)

En fas Ib-studie i två delar för att undersöka farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet av MabThera subkutan formulering hos patienter med follikulära lymfom (FL) som en del av underhållsbehandlingen. I del 2, administrerades MabThera subkutan formulering i fast dos på 1400 mg givet som subkutan injektion som underhållsbehandling, efter minst en cykel av MabThera givet intravenöst till patienter med follikulärt lymfom som tidigare svarat på MabThera intravenös formulering som induktionsbehandling.

Jämförelsen av data för det predikterade medianvärdet för C_{max} för MabThera subkutan formulering och intravenös formulering sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Studie BP22333 (SparkThera): Absorption – Farmakokinetiska parametrar för MabThera subkutant jämfört med MabThera intravenöst

	MabThera subkutant	MabThera intravenöst
	201	209

Predikterad median C_{max} (varannan månad) $\mu\text{g/ml}$		
Predikterad median C_{max} (var tredje månad) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Medianvärdet för T_{max} vid MabThera subkutan formulering var ca 3 dagar jämfört med T_{max} för den intravenösa formuleringen som inträffade vid eller nära slutet av infusionen.

Trial BO22334 (SABRINA)

MabThera subkutan formulering i fast dos på 1400 mg administrerades subkutant i 6 cykler under induktion med 3 veckors intervall efter den första cykeln av intravenöst MabThera, hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymfom i kombination med kemoterapi. C_{max} för rituximab i serum vid cykel 7 var likartad mellan de två behandlingsgrupperna, med geometriska medelvärden (CV %) på 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ och 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ för den intravenösa respektive den subkutana formuleringen, med det resulterande geometriska medelkvoten ($C_{max, SC} / C_{max, IV}$) på 0,941 (90 % KI; 0,872, 1,015).

Distribution/Elimination

Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationen (C_{trough}) och geometriskt medelvärde för AUC_{τ} från studierna BP22333 och BO22334 sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8: Distribution/Elimination – Farmakokinetiska parametrar för MabThera subkutant jämfört med MabThera intravenöst

Studie BP22333 (SparkThera)				
	Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationer (C_{trough}) (varannan månad) $\mu\text{g/ml}$	Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationer (C_{trough}) (var tredje månad) $\mu\text{g/ml}$	Geometriskt medelvärde för AUC_{τ} cykel 2 (varannan månad) $\mu\text{g.dag/ml}$	Geometriskt medelvärde för AUC_{τ} cykel 2 (var tredje månad) $\mu\text{g.dag/ml}$
MabThera subkutan formulering	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenös formulering	25,9	10,9	4012	3947
Studie BO22334 (SABRINA)				
	Geometriskt medelvärde för dalkoncentrationer (C_{trough}) före dosering vid cykel 8 $\mu\text{g/ml}$		Geometriskt medelvärde för AUC vid cykel 7 $\mu\text{g.dag/ml}$	
MabThera subkutan formulering	134,6		3778	
MabThera intravenös formulering	83,1		2734	

Baserat på data från en populationsfarmakokinetisk analys av 403 patienter med follikulära lymfom som fick subkutan och/eller intravenöst MabThera som enstaka eller upprepade infusioner av MabThera som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, var populationsestimaten för ospecifikt clearance (CL_1) 0,194 l/dag, initialt specifikt clearance (CL_2), troligen påverkade av B-cells eller tumörbörda, 0,535 l/dag samt central kompartment distributionsvolym (V_1) 4,37 l/dag. Uppskattad median terminal eliminationshalveringstid för MabThera subkutan formulering var 29,7 dagar (intervall 9,9 till 91,2 dagar). Den analyserade datamängden innehöll 6003 kvantifierbara prover från 403 patienter som fått rituximab SC och/eller IV i studie BP22333 (3736 prover från 277 patienter) och BO22334 (2267 prover från 126 patienter). Tjugonio (0,48 %) observationer efter dosering (allt från studie BP22333) var under mätbara nivåer. Det fanns inga saknade kovariatvärden förutom B-cellsvärden vid behandlingsstart. Tumörbelastning vid behandlingsstart fanns bara i studie BO22334 .

Särskilda patientgrupper

I den kliniska studien BO22334 observerades en effekt mellan kroppsstorlek och exponeringskvoter vilket rapporterades i cykel 7, mellan den subkutana formuleringen av rituximab 1400 mg en gång var tredje vecka och den intravenösa formulering av rituximab 375 mg/m² en gång var tredje vecka med en C_{trough} kvot på 2,29, 1,31 och 1,41 hos patienter med lågt, medelhögt respektive högt BSA- (kroppsyta) värde (långt BSA $\leq 1,70$ m²; $1,70$ m² < medel BSA < $1,90$ m²; högt BSA $\geq 1,90$ m²). Motsvarande AUC_T förhållanden var 1,66, 1,17 och 1,32.

Det fanns inga kliniskt relevanta tecken på att farmakokinetiken för rituximab var beroende av ålder och kön.

Anti-rituximabantikroppar återfanns hos endast 13 patienter och resulterade inte i någon kliniskt relevant ökning av clearance vid steady state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rituximab har visat sig ha hög specificitet för CD20 antigenet på B-celler. Toxicitetsstudier hos cynomolgusapor har inte visat några andra effekter förutom den förväntade farmakologiska elimineringen av B-celler i perifert blod och lymfatisk vävnad.

Toxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor i doser upp till 100 mg/kg (behandling på gestationsdag 20-50) och visade inga tecken på toxicitet hos fostret förorsakat av rituximab. Däremot har farmakologiskt dosberoende låga nivåer av B-celler i de lymfoida organen observerats hos fostret, som kvarstod postnatalt och följdes av en minskning av IgG-nivåer i de nyfödda djuren som berördes. Antalet B-celler återgick till det normala hos dessa djur inom 6 månader efter födseln och påverkade inte reaktionen vid vaccinering.

Standardtester för att undersöka mutageniteten har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. Inga långtidsstudier på djur har utförts för att fastställa karcinogeniteten hos rituximab.

Specifika studier för att fastställa effekten av rituximab eller rHuPH20 på fertilitet har inte utförts. I allmänna toxicitetsstudier hos cynomolgusapor observerades inga skadliga effekter på fortplantningsorganen hos hanar eller honor. Dessutom har inga effekter på spermakvalitet visas för rHuPH20.

I embryofetala utvecklingsstudier på möss orsakade rHuPH20 minskad fostervikt och förlust av implantationer vid systemisk exponering som var tillräcklig för att överskrida terapeutisk exponering på

människa. Det finns inga belägg för att exponering för rHuPH20 ger upphov till dysmorfogenes (dvs teratogenes).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosdihydrat

L-metionin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan MabThera subkutan formulering och sprutans polypropen- eller polykarbonatmaterial, överföringskanyl eller injektionsnålar i rostfritt stål eller Luer-kolvproppar i polyeten.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

30 månader

Efter injektionsflaskan öppnats

När lösningen för MabThera subkutan formulering har överförts från injektionsflaskan till sprutan, är produkten fysikaliskt och kemiskt stabil i 48 timmar vid 2 °C – 8 °C och därefter under 8 timmar vid 30 °C i svagt dagsljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ska beredningen ske i kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Tillämplad förvaringstid och förvaring innan administrering är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av färglöst typ I-glas med butylgummipropp med aluminiumförslutning och avsnäppbar försegling av rosa plast, som innehåller 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Varje förpackningar innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MabThera tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, pyrogenfria, injektionsflaskor för engångsbruk. På injektionsflaskorna finns en avtagbar klisteretikett som anger styrkan, administreringsväg samt

indikation. Denna klisteretikett ska tas av från injektionsflaskan och sättas på sprutan innan användning. Följande punkter ska efterföljas strikt när det gäller användning och kassering av sprutor och andra medicinska vassa föremål:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas
- Placera alla använda nålar och sprutor i en avfallsbehållare (punkteringssäkra engångsbehållare).

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/067/003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2 juni 1998

Förnyat godkännande: 2 juni 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30 juni 2019

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.