LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Jokainen millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.
Jokainen 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia.

MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Jokainen millilitra sisältää 10 mg rituksimabia.
Jokainen 50 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg rituksimabia.

Rituksimabi on geeniteknologisesti tuotettu, kimeerinen hiiren/ihmisen monoklonaalinen vasta-aine. Se on glykosyloitu immunoglobuliini, joka muodostuu ihmisen IgG1:n vakioalueiden ja hiiren kevyt- ja raskasketjujen vaihtelevien osien sekvensseistä. Vasta-aine on tuotettu nisäkkäältä (kiinalaisen hamsterin munasarja- eli CHO-soluista) peräisin olevassa solususpensioviljelmässä ja puhdistettu affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtotekniikalla. Valmistusprosessiin kuuluu erityisiä virusten inaktivaatio- ja poistotoimenpiteitä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Jokainen 10 ml:n injektiopullo sisältää natriumia 2,3 mmol (52,6 mg).
Jokainen 50 ml:n injektiopullo sisältää natriumia 11,5 mmol (263,2 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön neste, jonka pH on 6,2–6,8 ja osmolaliteetti on 324–396 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MabThera on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavissa käyttöaiheissa:

Non-Hodgkin-lymfooma (NHL)

MabThera on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa hoitoa.

MabThera-ylläpitohoito on tarkoitettu follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon.

MabThera-monoterapia on tarkoitettu III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuisille potilaille, kun tauti on solunsalpaajille resistentti tai kun tauti on uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen.

MabThera on tarkoitettu yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon (CHOP = syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) kanssa aikuisille potilaille, joilla on CD20-positiivinen diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma.

MabThera on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa pediatrisille potilaille (iältään ≥ 6 kuukaudesta < 18-vuotiaisiin), joilla on aiemmin hoitamaton pitkälle edennyt CD20-positiivinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL), Burkittin lymfooma (BL) / Burkittin leukemia (kypsien B-solujen akuutti leukemia, BAL) tai Burkitt-tyyppinen lymfooma (BLL).

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

MabThera on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti. Tietoa tehosta ja turvallisuudesta on rajallisesti saatavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu monoklonaalisilla vasta-aineilla mukaan lukien MabThera, tai potilaista, joiden tauti ei ole reagoinut aiempaan MabThera- ja solunsalpaajahoitoon.

Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

Nivelreuma

MabThera on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa aikuispotilaiden vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun muilla tautiprosessia hidastavilla reumalääkkeillä (DMARD), joihin on sisältynyt yksi tai useampi tuumorinekroositekijän (TNF) estäjä, ei ole saatu riittävää hoitovastetta, tai potilas ei siedä niitä.

MabTheran on osoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

MabThera on tarkoitettu yhdessä glukokortikoidien kanssa aikuispotilaiden vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) hoitoon.

MabThera on tarkoitettu yhdessä glukokortikoidien kanssa pediatristen potilaiden (≥ 2 vuoden – < 18 vuoden ikäisten) vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) remission induktioon.

Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

MabThera on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

MabThera on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa sellaisessa hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys ja estohoito

Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolilla ja difenhydramiinilla, pitää antaa ennen jokaista MabThera-infuusiota.

Non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville aikuispotilaille pitää harkita esilääkitystä glukokortikoideilla, ellei MabTheraa anneta yhdessä glukokortikoideja sisältävien solunsalpaajahoitoyhdistelmien kanssa.

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatrisille potilaille pitää antaa esilääkityksenä parasetamolia ja H1-antihistamiinia (= difenhydramiinia tai vastaavaa) 30–60 minuuttia ennen MabThera-infuusion aloittamista. Lisäksi annetaan prednisonia taulukon 1 mukaisesti.

Tuumorilyysisyndrooman riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, että kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille annetaan 48 tuntia ennen hoidon aloittamista estolääkitystä, johon kuuluu riittävä hydraatio ja veren virtsahappopitoisuutta tasapainottava lääkitys. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille, joiden lymfosyyttien kokonaismäärä on > 25 x 10^9/l, on suositeltavaa antaa 100 mg prednisonia/prednisolonia laskimoon juuri ennen MabThera-infuusiota akuuttien infuusioreaktioiden ja/tai sytokiinioireyhtymän vähentämiseksi ja lievittämiseksi.

Nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville potilaille pitää antaa esilääkityksenä 100 mg metyyliprednisolonia laskimoon 30 minuuttia ennen kunkin MabThera-infuusion aloittamista vähentämään infuusioon liittyvien reaktioiden määrää ja vaikeusastetta.

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville aikuispotilaille suositellaan annettavaksi metyyliprednisolonia 1000 mg:n vuorokausiannoksina 1–3 vuorokauden ajan laskimoon (viimeinen metyyliprednisoloniannos voidaan antaa samana päivänä, jona ensimmäinen MabThera-infuusio annetaan) ennen ensimmäistä MabThera-infuusiota. Tämän jälkeen MabThera-hoidon aikana ja sen 4 viikon induktiojakson jälkeen annetaan suun kautta prednisonia 1 mg/kg/vrk (enintään 80 mg/vrk, jota pienennetään mahdollisimman nopeasti kliinisen tarpeen mukaan).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville aikuispotilaille suositellaan MabThera-hoidon aikana ja sen jälkeen annettavaksi *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian (PJP) estohoitoa tarpeen mukaan paikallisen kliinisen hoitokäytännön mukaisesti.

Pediatriset potilaat
Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville pediatrisille potilaille pitää ennen ensimmäistä MabThera-infuusiota antaa vaikea-asteisen vaskuliitin oireiden hoitoon metyyliprednisolonia laskimonsisäisesti kolme vuorokausiannosta 30 mg/kg/vrk (enintään 1 g/vrk). Metyyliprednisolonin laskimonsisäisiä lisäannoksia voidaan antaa ennen ensimmäistä MabThera-infuusiota enintään kolme vuorokausiannosta 30 mg/kg.

Laskimonsisäisesti annetun metyyliprednisolonin jälkeen potilaille pitää lisäksi antaa suun kautta prednisonia annoksella 1 mg/kg/vrk (enintään 60 mg/vrk). Annosta pienennetään mahdollisimman nopeasti kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 5.1).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastaville pediatrisille potilaille suositellaan MabThera- hoidon aikana ja sen jälkeen annettavaksi *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian (PJP) estohoitoa tarpeen mukaan.

<u>Annostus</u>

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista (laskimoon tai ihon alle annettavaa) lääkemuotoa.

Non-Hodgkin-lymfooma

Follikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma

Yhdistelmähoito
MabTheran suositeltu aloitusannos solunsalpaajahoidon kanssa follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikaisemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m^2 jokaisessa syklissä, enintään 8 syklin ajan.

MabThera tulisi antaa jokaisen solunsalpaajasyklin ensimmäisenä päivänä solunsalpaajahoitoon mahdollisesti kuuluvan glukokortikoidin i.v.-annon jälkeen.

Ylläpitohoito
- Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma

Ylläpitohoidossa MabTheran suositeltu annos potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma ja jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon, on 375 mg/m^2 joka toinen kuukausi (alkaen kaksi kuukautta induktiohoidon viimeisen annoksen jälkeen), kunnes tauti etenee tai pisimmillään 2 vuoden ajan (yhteensä 12 infuusiota).

- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Ylläpitohoidossa MabTheran suositeltu annos potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti ja jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon, on 375 mg/m^2 joka 3. kuukausi (alkaen kolme kuukautta induktiohoidon viimeisen annoksen jälkeen), kunnes tauti etenee tai pisimmillään 2 vuoden ajan (yhteensä 8 infuusiota).

Monoterapia
- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Monoterapiassa suositeltu MabThera-annos aikuisille potilaille, joilla on III–IV levinneisyysasteen follikulaarinen lymfooma ja joiden tauti on solunsalpaajille resistentti tai uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen, on 375 mg/m^2 annosteltuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan.

Kun hoito uusitaan monoterapiassa potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen follikulaarinen lymfooma ja jotka ovat vastanneet aikaisemmin annetulle MabThera-monoterapiahoidolle, suositusannos on 375 mg/m^2 annettuna laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

Aikuisten diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma

MabTheraa tulisi käyttää yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa. Suositeltu annostus on 375 mg/m^2 jokaisen kemoterapiasyklin ensimmäisenä päivänä 8 syklin ajan CHOP-hoitoon kuuluvan glukokortikoidin i.v.-infuusion jälkeen. Suurisoluisen non-Hodgkin-B-solulymfooman hoidossa MabTheran turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajahoitojen kanssa.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

MabTheran annosta ei suositella pienennettäväksi. Kun MabTheraa annetaan yhdistelmähoitona solunsalpaajien kanssa, solunsalpaajalääkkeiden yleisiä annosten pienentämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

Krooninen lymfaattinen leukemia

MabTheran suositeltu annos solunsalpaajahoidon kanssa aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on 375 mg/m^2 päivänä 0 ensimmäisessä hoitosyklissä. Sen jälkeen suositeltu annos on 500 mg/m^2 jokaisen seuraavan hoitosyklin

ensimmäisenä päivänä, yhteensä 6 syklin ajan. Solunsalpaajahoito annetaan MabThera-infuusion jälkeen.

Nivelreuma

MabThera-hoitoa saaville potilaille on annettava MabThera-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

MabThera-hoitojakso koostuu kahdesta 1000 mg:n laskimonsisäisestä infuusiosta. Suositeltu MabThera-annostus on 1000 mg infuusiona laskimoon ja sen jälkeen toinen 1000 mg:n laskimonsisäinen infuusio kahden viikon kuluttua.

Toistohoidon tarve tulisi arvioida 24 viikon kuluttua edellisestä hoitojaksosta. Toistohoito on annettava, jos tällöin todetaan taudin aktiivisuutta, muussa tapauksessa toistohoito annetaan kun taudin aktiivisuus palaa.

Saatavilla olevat tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 16–24 viikon kuluessa ensimmäisestä hoitojaksosta. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei havaita näyttöä hoitovasteesta tämän ajan kuluessa.

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

MabThera-hoitoa saaville potilaille on annettava MabThera-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

Remission induktio aikuisilla
Suositeltu MabThera-annostus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin hoitoon remission induktiossa aikuispotilaille on 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella, joka annetaan infuusiona laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan (yhteensä neljä infuusiota).

Aikuisten ylläpitohoito
MabThera-valmisteella indusoidun remission ylläpitohoito aikuisille GPA- ja MPA-potilaille aloitetaan aikaisintaan 16 viikon kuluttua viimeisen MabThera-infuusion jälkeen.

Muilla hoitokäytännön mukaisilla immunosuppressiivisilla valmisteilla indusoidun remission MabThera-ylläpitohoito aloitetaan remission saavuttamisen jälkeisten 4 viikon aikana.

MabThera pitää antaa kahtena 500 mg:n annoksena infuusiona laskimoon kahden viikon välein. Tämän jälkeen annetaan 500 mg:n annos infuusiona laskimoon 6 kuukauden välein. MabTheraa pitää antaa vähintään 24 kuukauden ajan remission (ei sairauden oireita tai löydöksiä) saavuttamisen jälkeen. Jos potilaalla voi olla tavanomaista suurempi relapsin riski, lääkärin pitää harkita pidempää MabThera-ylläpitohoitoa enimmillään 5 vuoteen saakka.

Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)

MabThera-hoitoa saaville potilaille on annettava jokaisen infuusion yhteydessä potilaskortti.

Suositeltu MabThera-annostus tavallisen pemfiguksen hoitoon on 1000 mg infuusiona laskimoon ja kahden viikon kuluttua toinen 1000 mg:n infuusio laskimoon yhdistelmänä glukokortikoidien kanssa, joiden annosta pienennetään vähitellen.

Ylläpitohoito
500 mg:n ylläpitoannos annetaan infuusiona laskimoon hoitokuukautena 12 ja 18, ja sen jälkeen 6 kuukauden välein tarvittaessa kliinisen arvion perusteella.

Relapsin hoito
Relapsin yhteydessä potilaalle voidaan antaa 1000 mg laskimoon. Terveydenhoitohenkilöstön pitää myös harkita glukokortikoidihoidon aloittamista uudelleen tai annoksen suurentamista kliinisen arvion perusteella.

Seuraavat infuusiot voidaan antaa aikaisintaan 16 viikkoa edellisen infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Non-Hodgkin-lymfooma

Pediatrisille potilaille (iältään ≥ 6 kuukaudesta < 18-vuotiaisiin), jotka sairastavat aiemmin hoitamatonta pitkälle edennyttä CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa, MabThera-valmistetta pitää antaa yhdistelmänä systeemisen LMB (Lymphome Malin B) -solunsalpaajahoito-ohjelman kanssa (ks. taulukot 1 ja 2). Suositeltu MabThera-annostus on 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella infuusiona laskimoon. MabThera-annosta ei tarvitse muuttaa muutoin kuin kehon pinta-alan perusteella.

MabTheran turvallisuutta ja tehoa ≥ 6 kuukauden – < 18 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin aiemmin hoitamattoman pitkälle edenneen CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, Burkittin lymfooman, Burkittin leukemian ja Burkitt-tyyppisen lymfooman hoidossa. Tietoja on vain rajallisesti saatavilla alle 3-vuotiailla lapsipotilailla. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

MabTheraa ei saa käyttää vastasyntyneiden ja < 6 kuukauden ikäisten pediatristen potilaiden CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1 MabThera-annostus pediatristen potilaiden non-Hodgkin-lymfooman hoidossa

Hoitosykli	**Hoitopäivä**	**Valmisteen antoa koskevat tiedot**
Esivaihe (COP)	MabTheraa ei anneta	-
Induktiojakso 1 (COPADM1)	Päivä -2 (vastaa esivaiheen päivää 6) 1. MabThera-infuusio	1. induktiojakson aikana annetaan prednisonia osana solunsalpaajahoitoa, ja se pitää antaa ennen MabThera-infuusiota.
	Päivä 1 2. MabThera-infuusio	MabThera annetaan 48 tuntia ensimmäisen MabThera-infuusion jälkeen.
Induktiojakso 2 (COPADM2)	Päivä -2 3. MabThera-infuusio	2. induktiojaksossa prednisonia ei anneta MabThera-infuusion annon aikana.
	Päivä 1 4. MabThera-infuusio	MabThera annetaan 48 tuntia kolmannen MabThera-infuusion jälkeen.
Konsolidaatiojakso 1 (CYM/CYVE)	Päivä 1 5. MabThera-infuusio	Prednisonia ei anneta MabThera-infuusion annon aikana.
Konsolidaatiojakso 2 (CYM/CYVE)	Päivä 1 6. MabThera-infuusio	Prednisonia ei anneta MabThera-infuusion annon yhteydessä.
Ylläpitojakso 1 (M1)	2. konsolidaatiojakson päivät 25–28 (CYVE) MabTheraa ei anneta	Alkaa kun 2. konsolidaatiojakson (CYVE) jälkeen perifeerisiksi määriksi on korjautunut ANC > 1,0 x 10^9/l ja trombosyytit > 100 x 10^9/l
Ylläpitojakso 2 (M2)	1. ylläpitojakson päivä 28 (M1) MabTheraa ei anneta	-
ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä (Absolute Neutrophil Count); COP = syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoni; COPADM = syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoloni, doksorubisiini, metotreksaatti; CYM = sytarabiini (Aracytine, Ara-C), metotreksaatti; CYVE = sytarabiini (Aracytine, Ara-C), veposidi (VP16)		

Taulukko 2 Hoitosuunnitelma non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatrisille potilaille: solusalpaajahoitojen ja MabTheran samanaikainen käyttö

Hoitosuunnitelma	Potilaan taudin levinneisyysaste	Antoa koskevat tiedot
Ryhmä B	III levinneisyysaste sekä suuri LDH-pitoisuus (> N x 2), IV levinneisyysaste, ei levinnyt keskushermostoon	Esivaiheen jälkeen 4 jaksoa: 2 induktiojaksoa (COPADM) sekä HDMTX 3 g/m^2 ja 2 konsolidaatiojaksoa (CYM)
Ryhmä C	Ryhmä C1: Burkittin leukemia ei levinnyt keskushermostoon, IV levinneisyysaste + Burkittin leukemia levinnyt keskushermostoon, mutta ei levinnyt aivo-selkäydinnesteeseen	Esivaiheen jälkeen 6 jaksoa: 2 induktiojaksoa (COPADM) sekä HDMTX 8 g/m², 2 konsolidaatiojaksoa (CYVE) ja 2 ylläpitojaksoa (M1 ja M2)
	Ryhmä C3: Burkittin leukemia levinnyt aivo-selkäydinnesteeseen, IV levinneisyysaste levinnyt aivo-selkäydinnesteeseen	
Seuraava jakso pitää antaa heti, kun verisolumäärä on korjautunut ja potilaan tila sen sallii, lukuun ottamatta ylläpitojaksoja, jotka annetaan 28 päivän välein		
Burkittin leukemia = kypsien B-solujen akuutti leukemia; HDMTX = metotreksaatti suurina annoksina (High-dose Methotrexate); LDH = laktaattidehydrogenaasi (Lactic Acid Dehydrogenase)		

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

Remission induktio

Suositeltu MabThera-annostus pediatristen potilaiden vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin remission induktioon on 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella infuusiona laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan.

MabTheran turvallisuutta ja tehoa ≥ 2 vuoden – < 18 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin hoidossa.

MabTheraa ei pidä käyttää alle 2 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden vaikean, aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon, sillä näillä potilailla immuunivaste yleisiä rokotuksella estettävissä olevia lapsuusiän sairauksia (esim. tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko ja polio) vastaan annettaviin rokotuksiin voi olla riittämätön (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä (yli 65-vuotiaita) potilaita hoidettaessa.

Antotapa

Laimennettu MabThera-infuusioneste on annettava erillisen laskimonsisäisen infuusiolinjan kautta. Laimennettuja infuusioliuoksia ei saa antaa laskimoon nopeina infuusioina eikä boluksina.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisen sytokiinioireyhtymän ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4). Infuusio on heti keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee oireita vakavasta reaktiosta, etenkin jos esiintyy vakavaa hengenahdistusta, bronkospasmia tai hypoksiaa. Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavia potilaita on tämän jälkeen tutkittava mahdollisen tuumorilyysisyndrooman varalta mm. laboratoriokokein sekä keuhkoinfiltraattien varalta keuhkojen röntgenkuvauksella. Seuraava koskee kaikkia potilaita: infuusiota ei saa jatkaa, ennen kuin kaikki oireet ovat hävinneet ja

laboratoriokokeiden tulokset sekä keuhkoröntgenkuvat ovat normalisoituneet. Tällöin infuusiota voidaan jatkaa, mutta infuusionopeus saa olla enintään puolet edellisen infuusion nopeudesta. Jos samoja vakavia haittavaikutuksia taas ilmaantuu, on vakavasti ja tapauskohtaisesti harkittava lääkityksen lopettamista kokonaan.

Lievät tai keskivaikeat infuusioon liittyvät oireet (kohta 4.8) yleensä vähenevät, kun infuusionopeutta hidastetaan. Kun oireet vähenevät, infuusionopeutta voidaan taas nostaa.

Ensimmäinen infuusio

Suositeltu infuusion aloitusnopeus on 50 mg/tunti. Ensimmäisten 30 minuutin jälkeen infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 50 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Seuraavat infuusiot

Kaikki käyttöaiheet

Seuraavat MabThera-annokset voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/tunti. Infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 100 mg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Pediatriset potilaat – non-Hodgkin-lymfooma

Ensimmäinen infuusio

Suositeltu infuusion aloitusnopeus on 0,5 mg/kg/tunti (korkeintaan 50 mg/tunti). Jos yliherkkyyttä tai infuusioon liittyviä reaktioita ei ilmene, infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 0,5 mg/kg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Seuraavat infuusiot

Seuraavat MabThera-annokset voidaan aloittaa nopeudella 1 mg/kg/tunti (korkeintaan 50 mg/tunti). Infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä 1 mg/kg/tunti joka 30. minuutti, korkeintaan nopeuteen 400 mg/tunti.

Ainoastaan nivelreuma

Seuraavien infuusioiden vaihtoehtoinen ja nopeampi antotapa

Jos potilaalle ei ole ilmaantunut vakavia infuusioon liittyviä reaktioita ensimmäisen tai sen jälkeen tavanomaisella antonopeudella annettujen 1000 mg:n MabThera-infuusioiden yhteydessä, toinen ja sitä seuraavat infuusiot voidaan antaa nopeammin käyttämällä samaa pitoisuutta kuin aikaisemmissa infuusioissa (4 mg/ml 250 ml:n tilavuudessa). Infuusio aloitetaan nopeudella 250 mg/tunti ensimmäisen 30 minuutin ajan. Tämän jälkeen infuusionopeus nostetaan 600 mg:aan/tunti seuraavan 90 minuutin ajaksi. Jos potilas sietää nopeamman infuusion, myös seuraavat infuusiot voidaan antaa tällä nopeammalla antotavalla.

Potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonitauti, kuten sydämen rytmihäiriöitä, tai joilla on esiintynyt vakavia infuusioreaktioita jonkin aiemmin annetun biologisen lääkehoidon tai rituksimabin yhteydessä, ei saa antaa nopeampaa infuusiota.

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aiheet non-Hodgkin-lymfoomassa ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

Vasta-aiheet nivelreumassa, granulomatoottisessa polyangiitissa, mikroskooppisessa polyangiitissa ja tavallisessa pemfiguksessa

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV, NYHA = New York Heart Association) tai vaikea, kontrolloimaton sydänsairaus (muut kardiovaskulaariset taudit, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Kaikille MabThera-hoitoa saaville nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastaville potilaille on annettava MabThera-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä (ks. Liite IIIA, myyntipäällysmerkinnät). Potilaskortti sisältää potilaille tärkeitä turvallisuustietoja, jotka liittyvät infektioiden, mukaan lukien progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), mahdollisesti kohonneeseen riskiin.

Hyvin harvinaisia fataaleja PML-tapauksia on raportoitu MabThera-annostelun jälkeen. Potilaita on säännöllisin väliajoin seurattava kaikkien uusien tai pahenevien, mahdollisesti PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. Jos PML:ää epäillään, annostelu on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu. Lääkärin tulee arvioida potilaan oireita selvittääkseen viittaavatko ne neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos näin on, ovatko oireet mahdollisesti PML:ään viittaavia. Neurologin konsultaatiota on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Jos PML:ää epäillään, lisätutkimuksia on harkittava. Tällaisia lisätutkimuksia ovat mm. MRI-kuvaus (mieluummin varjoaineella tehtynä), JC-viruksen DNA:n testaus aivo-selkäydinnesteestä (CSF) ja toistuvat neurologiset arvioinnit.

Lääkärin on oltava erityisen valpas PML:ään viittaavissa oireissa, joita potilas ei ehkä itse havaitse (esim. kognitiiviset, neurologiset ja psykiatriset oireet). Potilaita tulee myös neuvoa kertomaan hoidostaan lähiomaisilleen, koska on mahdollista, että he huomaavat sellaisia oireita, joista potilas itse ei ole tietoinen.

Jos potilaalle kehittyy PML, MabThera-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivajausta ja PML:ää sairastavilla potilailla on havaittu immuunijärjestelmän toipumisen jälkeen tilanteen vakaantumista tai kohentumista. On edelleen epäselvää, voivatko PML:n varhainen havaitseminen ja MabThera-hoidon keskeyttäminen johtaa tilanteen samankaltaiseen vakaantumiseen tai kohentumiseen.

Non-Hodgkin-lymfooma ja krooninen lymfaattinen leukemia

Infuusioon liittyvät reaktiot
MabThera-hoidon yhteydessä on esiintynyt infuusioon liittyneitä reaktioita, jotka saattavat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen. Sytokiinioireyhtymä ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa akuuteista yliherkkyysreaktioista.

Tällaiset reaktiot, kuten sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysisyndrooma sekä anafylaktiset ja yliherkkyysreaktiot, on kuvattu jäljempänä. Ne eivät liity spesifisesti MabTheran antoreittiin ja niitä voidaan havaita myös muiden lääkemuotojen käytön yhteydessä.

MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon käytössä on valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoitu vaikea-asteisia, kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Ne ovat ilmaantuneet 30 minuutista 2 tuntiin ensimmäisen laskimoon annettavan MabThera-infuusion aloittamisen jälkeen. Näille reaktioille tyypillistä olivat keuhkotapahtumat ja joissakin tapauksissa nopea tuumorilyysi ja tuumorilyysisyndrooman piirteet sekä lisäksi kuume, vilunväristykset, kankeus, hypotensio, urtikaria, angioödeema ja muut oireet (ks. kohta 4.8).
Vakavaan sytokiinioireyhtymään kuuluu vaikea hengenahdistus, johon usein liittyy bronkospasmia ja hypoksiaa. Lisäksi esiintyy kuumetta, vilunväristyksiä, jäykkyyttä, urtikariaa ja angioödeemaa. Tähän reaktioon voi myös liittyä tuumorilyysisyndrooman oireita, kuten hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi) ja lisäksi akuutti hengitystoiminnan pettäminen ja kuolema. Akuuttiin hengitystoiminnan pettämiseen voi liittyä esim. interstitielli keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuvissa. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten yhden tai kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Huonon lopputuloksen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on/on ollut keuhkojen vajaatoimintaa, sekä niillä, joilla on tuumori-infiltraatteja keuhkoissa. Näiden potilaiden hoidossa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta. Vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa infuusio on heti lopetettava (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava aggressiivista oireidenmukaista hoitoa. Kliinisten oireiden vähennyttyä saattaa jälleen seurata niiden paheneminen, joten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, kunnes tuumorilyysisyndrooma ja keuhkoinfiltraatit ovat hävinneet tai on todettu, että niitä ei ole. Vakava sytokiinioireyhtymä on uusiutunut vain harvoissa tapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kaikkien oireiden häviämisen jälkeen.

Jos potilaan kasvaintaakka on suuri tai verenkierrossa on paljon ($\geq 25 \times 10^9$/l) syöpäsoluja, kuten kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, vakavan sytokiinioireyhtymän riski saattaa olla suurempi ja potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta ja heitä on seurattava erityisen huolellisesti koko ensimmäisen infuusion ajan. Lääkärin on harkittava tavallista hitaamman infuusionopeuden käyttöä ensimmäisen infuusion ajan tai annoksen jakamista kahdelle päivälle ensimmäisen syklin aikana ja myös seuraavien syklien aikana, jos veren lymfosyyttimäärä yhä ylittää 25×10^9/l.

Erilaisia infuusioon liittyviä haittavaikutuksia on havaittu 77 %:lla MabTheralla hoidetuista potilaista (muun muassa sytokiinioireyhtymä, johon liittyy hypotensiota ja bronkospasmia, ilmeni 10 %:lla potilaista) ks. kohta 4.8. Nämä oireet menevät yleensä ohi, kun MabThera-infuusio keskeytetään ja potilaalle annetaan antipyreettistä lääkettä, antihistamiinia sekä joskus tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Vakavien reaktioiden varalta, ks. edellä mainittu sytokiinioireyhtymä.

Anafylaktisia ja muita yliherkkyysreaktioita on raportoitu proteiinien laskimonsisäisen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiinireaktion kohdalla, todelliset yliherkkyysreaktiot useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyysreaktion hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä eli adrenaliinia, antihistamiineja ja glukokortikoideja on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että MabThera-hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio. Anafylaktisen reaktion kliiniset oireet voivat vaikuttaa sytokiinireaktion kliinisiltä oireilta (kuvattu edellä). Yliherkkyyteen liittyviä oireita on raportoitu harvemmin kuin sytokiinireaktion oireita.

Muita yksittäisissä tapauksissa raportoituja infuusion liittyviä reaktioita ovat sydäninfarkti, eteisvärinä, pulmonaarinen ödeema ja akuutti ohimenevä trombosytopenia.

Koska MabThera-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpaineläkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen infuusion antamista.

Sydänvaivat
Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt MabTheralla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus ja/tai joille on annettu kardiotoksista kemoterapiaa, on siksi seurattava huolellisesti.

Hematologinen toksisuus
Vaikka MabThera ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa MabThera-hoitoa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on < 1,5 x 10^9/l ja/tai trombosyyttien määrä < 75 x 10^9/l, sillä tästä potilasryhmästä kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti. MabTheraa on annettu 21:lle autologisen luuydinsiirron saaneelle potilaalle ja muille sellaisiin riskiryhmiin kuuluville potilaille, joiden luuytimen toiminnan voitiin olettaa olevan heikentynyt. Kummassakaan edellä mainitussa potilasryhmässä ei esiintynyt myelotoksisuutta.

MabThera-hoidon aikana on otettava täydellinen verenkuva mukaan lukien neutrofiili- ja trombosyyttimäärät.

Infektiot
Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä MabThera-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). MabTheraa ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vaikea infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3).

MabThera-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakavalle infektiolle (ks. kohta 4.8).

MabTheraa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumista mukaan lukien fataalia fulminanttia maksatulehdusta. Suurin osa näistä potilaista oli altistunut myös sytotoksiselle solunsalpaajahoidolle. Yhdestä tutkimuksesta saatu rajallinen tieto viittaa siihen, että uusiutunutta tai refraktorista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla MabThera-hoito saattaa pahentaa myös primaarista B-hepatiitti-infektiota. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen MabThera-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa MabThera-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on hyvin harvoin raportoitu progressiivista multifokaalista enkefalopatiaa (PML), kun MabTheraa on käytetty non-Hodgkin-lymfooman (NHL) ja kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon (ks. kohta 4.8). Suurin osa potilaista oli saanut MabTheraa solunsalpaajahoidon tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä.

Enteroviraalista meningoenkefaliittia, myös fataalia, on raportoitu rituksimabi-annostelun jälkeen.

Infektioita koskeva virheellinen negatiivinen serologinen testitulos
Koska serologiset testit voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia, vaihtoehtoisia diagnosointityökaluja on harkittava potilaille, joilla on harvinaiseen infektiotautiin viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

Rokotukset
Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu MabThera-hoidon jälkeen non-Hodgkin-lymfoomaa eikä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella. MabThera-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita. Hoitovaste inaktivoiduille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Ei-satunnaistetussa tutkimuksessa rokotteiden vasteita verrattiin aikuisilla potilailla, jotka saivat MabThera-monoterapiaa uusiutuneeseen matala-asteiseen non-Hodgkin-lymfoomaan, ja terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Vaste tetanus tehosterokotukselle oli heikompi MabThera-ryhmässä (16 %) kuin verrokkiryhmässä (81 %). Myös vaste Keyhole Limpet haemocyan (KLH) -neoantigeenille oli heikompi MabThera-ryhmässä (4 %) verrattuna verrokkiryhmään (76 %). Molemmissa tapauksissa vasteeksi arvioitiin yli 2-kertainen lisäys vasta-ainetitterissä. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla samantapaisia tuloksia on odotettavissa näiden kahden taudin samankaltaisuuden vuoksi, mutta asiaa ei ole varmistettu kliinisillä tutkimuksilla.

Keskimääräiset hoitoa edeltäneet vasta-ainetitterit lukuisia antigeeneja vastaan (pneumokokki, influenssa A, sikotauti, vihurirokko, vesirokko) säilyivät vähintään 6 kuukautta MabThera-hoidon jälkeen.

Ihoreaktiot
Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys MabTheraan, hoito on lopetettava.

Pediatriset potilaat
Tietoja on vain rajallisesti saatavilla alle 3-vuotiailla lapsipotilailla. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

<u>Nivelreuma, granulomatoottinen polyangiitti (GPA), mikroskooppinen polyangiitti (MPA) ja tavallinen pemfigus</u>

Nivelreumapotilaat, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla
MabTheraa ei suositella potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla (MTX), koska suotuisaa hyöty-riski-suhdetta ei ole osoitettu.

Infuusioon liittyvät reaktiot
MabThera voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen.

Kuolemaan johtaneita vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu nivelreumapotilailla myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla raportoiduista infuusioon liittyvistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiin oireisiin kuuluivat allergiset reaktiot, kuten päänsärky, kutina, kurkun ärsytys, punoitus, ihottuma, urtikaria, hypertensio ja kuume. Infuusioon liittyviä reaktioita saavien potilaiden osuus oli yleensä suurempi ensimmäisen infuusion jälkeen kuin minkä tahansa hoitojakson toisen infuusion jälkeen. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus laski myöhempien infuusioiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Raportoidut reaktiot korjautuivat yleensä, kun MabTheran infuusionopeutta pienennettiin tai infuusio keskeytettiin ja potilaalle annettiin kuumelääkettä, antihistamiinia sekä joissakin tapauksissa tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Sydänpotilaita ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteesta ja tarvittavista interventioista riippuen MabThera-infuusio keskeytetään tai lopetetaan kokonaan. Infuusio voidaan useimmiten aloittaa uudelleen 50 % pienemmällä nopeudella (esim. nopeus lasketaan 100 mg:sta 50 mg:aan tunnissa), kun oireet ovat kokonaan hävinneet.

Yliherkkyysreaktion hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä, esim. epinefriinia (adrenaliinia), antihistamiineja ja glukokortikoideja, on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että allerginen reaktio ilmaantuu MabThera-hoidon aikana.

MabThera-hoidon turvallisuudesta ei ole tutkimustietoa kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III) tai vaikeaa, kontrolloimatonta sydänsairautta sairastavien potilaiden hoidossa. MabThera-hoitoa saaneilla potilailla on todettu olemassa olevien iskeemisten sydänsairauksien, kuten angina pectoriksen, oireita sekä eteisvärinää ja eteislepatusta. Sydänpotilailla ja kardiopulmonaalisia haittavaikutuksia aiemmin saaneilla potilailla infuusioreaktioista johtuvien kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski on otettava huomioon ennen MabThera-hoidon aloittamista, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin lääkkeen annon aikana. Koska MabThera-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpaineläkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen MabThera-infuusion antamista.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut infuusioon liittyneet reaktiot olivat yhdenmukaisia granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla ja nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.8).

Sydänvaivat
Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt MabTheralla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus on siksi seurattava huolellisesti (ks. yllä, Infuusioon liittyvät reaktiot).

Infektiot
MabThera-hoitoa saavilla potilailla saattaa olla kohonnut riski sairastua infektioihin, mikä johtuu sekä MabTheran vaikutusmekanismista että B-solujen tärkeästä roolista normaalin immuunivasteen ylläpitämisessä (ks. kohta 5.1). Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä MabThera-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). MabTheraa ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen ja/tai vakava infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3) eikä potilaille, joilla on vaikea immuunivajavuus (esim. jos CD4- tai CD8-pitoisuus on hyvin alhainen). MabThera-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakavalle infektiolle esim. hypogammaglobulinemia (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinitasojen määrittämistä suositellaan ennen MabThera-hoidon aloittamista.

Jos MabThera-hoidon jälkeen ilmaantuu infektioon viittaavia merkkejä tai oireita, potilas on tutkittava viipymättä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ennen seuraavan MabThera-hoitojakson antamista potilaan tila on arvioitava uudelleen mahdollisen infektioriskin suhteen.

Hyvin harvinaisia fataaleja PML-tapauksia (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia) on raportoitu MabThera-annostelun jälkeen nivelreuman ja autoimmuunisairauksien hoidossa, mukaan lukien systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti.

Enteroviraalista meningoenkefaliittia, myös fataalia, on raportoitu rituksimabi-annostelun jälkeen.

Infektioita koskeva virheellinen negatiivinen serologinen testitulos
Koska serologiset testit voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia, vaihtoehtoisia diagnosointityökaluja on harkittava potilaille, joilla on harvinaiseen infektiotautiin viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

B-hepatiitti-infektiot
B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu MabTheraa saaneilla nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla.

Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen MabThera-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa MabThera-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-

positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Viivästynyt neutropenia
Veren neutrofiilitasot tulee määrittää ennen jokaista MabThera-infuusiota ja säännöllisin välein kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä sekä tapauksissa, joissa infektioon viittaavia oireita ilmenee (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot
Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys MabTheraan, hoito on lopetettava.

Rokotukset
Ennen MabThera-hoidon aloittamista lääkärin pitää tarkistaa potilaan rokotusstatus, ja potilaan pitää saattaa kaikki rokotuksensa ajan tasalle voimassa olevan rokotusohjeistuksen mukaisesti, jos mahdollista. Viimeiset rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen ensimmäistä MabThera-infuusiota.

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu MabThera-hoidon jälkeen. Siksi rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella potilaille, joita hoidetaan MabTheralla tai joilla on matala perifeerinen B-solumäärä.

MabThera-hoitoa saavat potilaat voidaan rokottaa inaktivoiduilla rokotteilla. Hoitovaste inaktivoiduille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Satunnaistetussa tutkimuksessa nivelreumapotilailla havaittiin, että vaste tetanus-tehosterokotukselle oli vastaava MabTheralla ja metotreksaatilla hoidetuilla potilailla (39 %) kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (42 %). Kuusi kuukautta MabThera-hoidon jälkeen annetuille pneumokokki-polysakkaridirokotteelle ja KLH neoantigeenille vasteet olivat alentuneet MabTheraa ja metotreksaattia saavien ryhmässä verrattuna pelkkää metotreksaattia saavien ryhmään. MabTheraa ja metotreksaattia saavilla vaste polysakkaridirokotteelle oli 43 % (ainakin kahdelle pneumokokki vasta-aineen serotyypille) ja pelkkää metotreksaattia saavilla 82 %. Vasteet KLH neoantigeenille olivat 47 % ja 93 %. Jos inaktivoidut rokotteet ovat tarpeellisia MabThera-hoidon aikana, rokotukset on annettava vähintään 4 viikkoa ennen seuraavaa MabThera-infuusiota.

Kokemukset yhden vuoden aikana nivelreumapotilaille annetuista MabTheran toistohoidoista osoittivat, että potilaita, joilla oli positiivisia vasta-ainetittereitä pneumokokkia, influenssaa, sikotautia, vihurirokkoa, vesirokkoa ja tetanustoksoidia vastaan, oli yleisesti saman verran kuin hoidon alussa.

Nivelreumapotilaille samanaikaisesti/myöhemmin annettu DMARD-lääkitys
MabTheran ja muiden antireumaattisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (lukuun ottamatta kohdissa ”Käyttöaiheet” ja ”Annostus” mainittuja nivelreumalääkkeitä).

Kliinisistä tutkimuksista ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin täysin arvioida MabThera-hoidon jälkeen annettujen muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD), mukaan lukien TNF-estäjien ja muiden biologisten valmisteiden turvallisuutta (ks. kohta 4.5). Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että kliinisesti merkittävien infektioiden määrä pyysyy muuttumattomana annettaessa tällaista hoitoa aikaisemmin MabTheraa saaneille potilaille. Potilaita on kuitenkin seurattava tarkasti infektioon viittaavien merkkien varalta, jos biologisia ja/tai tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD) käytetään MabThera-hoidon jälkeen.

Maligniteetit
Immuunivasteen muuntajat voivat lisätä maligniteettien riskiä. Saatavilla olevat tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että rituksimabin käyttö autoimmuunisairauksien hoidossa lisäisi

maligniteettien riskiä verrattuna jo olemassa olevaan autoimmuuniperussairauksiin liittyvään maligniteettien riskiin.

Apuaineet
Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (eli 52,6 mg) natriumia per 10 ml:n injektiopullo ja 11,5 mmol (eli 263,2 mg) natriumia per 50 ml:n injektiopullo, joka vastaa 2,6 %:a (10 ml:n injektiopullo) ja 13,2 %:a (50 ml:n injektiopullo) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä hetkellä MabTheran ja muiden lääkeaineiden mahdollisista interaktioista on rajallisesti tietoa.

KLL-potilailla samanaikainen MabThera-hoito ei näyttänyt vaikuttavan fludarabiinin tai syklofosfamidin farmakokinetiikkaan. Hoito fludarabiinilla ja syklofosfamidilla ei myöskään aiheuttanut selvää vaikutusta MabTheran farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen metotreksaattihoito ei vaikuttanut MabTheran farmakokinetiikkaan nivelreumapotilailla.

Potilaat, joilla on humaani vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai lääkevasta-aineita (ADA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyysreaktioita, kun heille annetaan diagnostista tai terapeuttista monoklonaalista vasta-ainetta.

283 nivelreumapotilasta sai jatkohoitoa biologisella DMARDilla MabThera-hoidon jälkeen. Näillä potilailla kliinisesti merkittävien infektioiden määrä oli 6,01 tapausta 100 potilasvuotta kohden, kun potilaat saivat pelkkää MabTheraa ja 4,97 tapausta 100 potilasvuotta kohden, kun potilaat saivat jatkohoitoa biologisella DMARDilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Rituksimabin retentioajan tiedetään olevan pitkä potilailla, joilla on vähän B-soluja. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi huolehdittava raskauden tehokkaasta ehkäisystä MabThera-hoidon aikana ja 12 kuukautta MabThera-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

IgG-immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.
Vastasyntyneiden lasten B-solupitoisuuksia raskaudenaikaisen MabThera-altistuksen jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. MabTheran käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävää, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solumäärän ohimenevää vähenemistä ja lymfosytopeniaa on kuitenkin jonkin verran raportoitu raskauden aikana MabTheralle altistuneiden naisten vastasyntyneillä vauvoilla. Eläinkokeissa on havaittu samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Siksi MabTheraa ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

Imetys

Vähäiset tiedot rituksimabin erittymisestä rintamaitoon viittavat siihen, että rituksimabin pitoituudet rintamaidossa ovat hyvin pienet (lapsen saama suhteellinen annos alle 0,4 %). Muutamien rintaruokittujen vauvojen jatkoseurannassa huomattiin normaalia kasvua ja kehitystä 2 ikävuoteen asti. Koska nämä tiedot ovat rajalliset ja pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat edelleen tuntemattmia, imettämistä ei suositella rituksimabihoidon aikana eikä mieluiten 6 kuukauteen rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia MabThera-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, vaikka farmakologinen vaikutus ja tähän mennessä raportoidut haittavaikutukset viittaavat siihen, että MabTheralla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kokemukset aikuisten non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

MabTheran yleinen turvallisuusprofiili non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin. Näitä potilaita oli hoidettu joko MabThera-monoterapialla (induktiohoitona tai ylläpitohoitona induktiohoidon jälkeen) tai yhdistelmähoidolla solunsalpaajien kanssa.

MabTheralla hoidetuilla potilailla yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvät reaktiot, joita esiintyi suurimmalla osalla potilaista ensimmäisen rituksimabi-infuusion aikana. Infuusioreaktioiden esiintyvyys laskee huomattavasti seuraavien infuusioiden yhteydessä ja on vähäisempi kuin 1 % kahdeksannen MabThera-annoksen jälkeen.

Infektiotapahtumia (lähinnä bakteeri- ja virusinfektioita) esiintyi kliinisissä tutkimuksissa noin 30–55 %:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista ja 30–50 %:lla kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavista potilaista.

Yleisimmin raportoidut tai havaitut vakavat haittavaikutukset olivat:

- Infuusioon liittyvät reaktiot (mukaan lukien sytokiini- ja tuumorilyysioireyhtymät), ks. kohta 4.4.
- Infektiot, ks. kohta 4.4.
- Kardiovaskulaariset tapahtumat, ks. kohta 4.4.

Muihin raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen ja progressiivinen multifokaalinen enkefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet MabThera-monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajien kanssa on koottu alla olevaan taulukkoon (taulukko 3). Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on listattu sarakkeessa ”Tuntematon”. Näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida.

Taulukko 3 Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat MabTheraa monoterapiassa/ylläpitohoitona tai yhdistettynä solunsalpaajiin

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Bakteeri-infektio, virusinfektio, +keuhkoputken-tulehdus	Verenmyrkytys, +keuhkokuume, +kuumeinen infektio, +herpes zoster, +hengitystie-infektio, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, +akuutti keuhkoputken tulehdus, +sivuontelo-tulehdus, B-hepatiitti[1]		Vakava virusinfektio[2], *pneumocystis jiroveci* -infektio	PML	Enteroviraalinen meningo-enkefaliitti[2, 3]
Veri ja imukudos	Neutropenia, leukopenia, +kuumeinen neutropenia, +trombosyto-penia	Anemia, +pansytopenia, +granulosyto-penia	Koagulaatio-häiriö, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasoissa[4]	Viivästynyt neutropenia[4]
Immuuni-järjestelmä	Infuusioon liittyvät reaktiot[5], angioödeema	Yliherkkyys		Anafylaksia	Tuumorilyysi-syndrooma, sytokiinioire-yhtymä[5], seerumitauti	Infuusioon liittyvä akuutti palautuva trombosyto-penia[5]
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia, painonlasku, perifeerinen ödeema, kasvoödeema, kohonnut LDH, hypokalsemia				
Psyykkiset häiriöt			Depressio, hermostuneisuus			
Hermosto		Parestesia, hypoestesia, agitaatio, unettomuus, vasodilataatio, huimaus, ahdistuneisuus	Dysgeusia		Perifeerinen neuropatia, kasvohermo-halvaus[6]	Kraniaalinen neuropatia, muiden aistien menetys[6]
Silmät		Kyynelnesteen erityshäiriö, konjunktiviitti			Vaikea näönmenetys[6]	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetys[6]
Sydän		+Sydäninfarkti[5,7], arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	+Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventrikulaarinen takykardia, +ventrikulaarinen takykardia, +angina, +sydänlihas-iskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt[5,7]	Sydämen vajaatoiminta[5,7]	
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosyto-klastinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi[5], hengityselin-sairaus, rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus[8]	Hengitysvaje[5]	Keuhkoinfil-traatit
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentamien, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, nieluärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatus-kanavan perforaatio[8]	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, +alopesia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, +iho-oireet			Vaikea rakkulainen ihoreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)[8]	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten vajaatoiminta[5]	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointi-suus, vilustumisen kaltaiset oireet, +uupumus, +vilunväristyk-set, +usean elimen toimintavajaus[5]	Infuusiokohdan kipu			

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	Alentuneet IgG-pitoisuudet					

Esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaismäärään (kaikki vakavuusasteet mukaan luettuina), lukuun ottamatta niitä haittavaikutuksia, jotka on merkitty "+". Niiden esiintymistiheys perustuu vain vakaviin tapauksiin (≥ 3 aste NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen mukaisesti). Tutkimuksissa vain suurin havaittu esiintymistiheys on raportoitu.
[1] Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti
[2] Katso myös kohta Infektiot edempänä.
[3] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa
[4] Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset edempänä.
[5] Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot edempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.
[6] Kraniaaliseen neuropatiaan viittaavat signaalit ja oireet, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta MabThera-hoidon päättymisen jälkeen.
[7] Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoksista solunsalpaajahoitoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.
[8] Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän MabThera-haarassa verrattuna kontrollihaaraan: hematotoksisuus, neutropeeninen infektio, virtsatietulehdus, aistihäiriöt, kuume.

Infuusioon liittyvän reaktion tunnusmerkkejä ja oireita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa yli 50 %:lla potilaista, ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen infuusion yhteydessä, tavallisesti sen ensimmäisen kahden tunnin kuluessa. Näihin oireisiin kuuluivat pääasiallisesti kuume, vilunväristykset ja jäykkyys. Muita oireita olivat ihon punoitus, angioödeema, bronkospasmi, oksentelu, pahoinvointi, urtikaria/ihottuma, väsymys, päänsärky, nieluärsytys, nuha, kutina, kipu, takykardia, hypertensio, hypotensio, hengenahdistus, ruoansulatushäiriö, astenia ja tuumorilyysisyndrooman piirteitä. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (kuten bronkospasmia ja hypotensiota) esiintyi korkeintaan 12 %:ssa tapauksista.

Lisäksi muutamissa tapauksissa raportoitiin sydäninfarktia, eteisvärinää, keuhkoödeemaa ja akuuttia palautuvaa trombosytopeniaa. Seuraavien raportoitujen haittavaikutuksien yleisyys on vähäinen tai tuntematon: olemassa olevien sydänsairauksien paheneminen (esim. angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta), sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, eteisvärinä), keuhkoödeema, usean elimen toiminnanvajaus, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta ja hengitysvaje. Seuraavilla infuusiokerroilla infuusioon liittyvien oireiden esiintyvyys väheni selvästi ja niitä havaittiin < 1 %:lla potilaista kahdeksanteen MabThera-hoitosykliin mennessä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
MabThera aiheuttaa B-solujen vähäisyyttä noin 70–80 %:lla potilaista, mutta vain pienellä osalla seerumin immunoglobuliinien määrä laskee.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa raportoitiin MabTheraa saavien haarassa enemmän paikallisia *Candida*-infektioita ja *herpes zoster* -infektioita. Vaikeita infektioita raportoitiin noin 4 %:lla potilaista, joita hoidettiin MabThera-monoterapialla. Seurantaryhmään verrattuna infektioiden kokonaisesiintyvyyden lisääntymistä (mukaan lukien asteet 3 ja 4) havaittiin MabThera-ylläpitohoitoa (pisimmillään 2 vuotta) saavassa ryhmässä. Kahden vuoden ylläpitojakson aikana ei ilmaantunut kumulatiivista infektioiden aiheuttamaa toksisuutta. Lisäksi muita vakavia virusinfektioita raportoitiin MabThera-hoidon yhteydessä. Kyseessä oli joko uusi infektio tai olemassa olevan infektion uudelleen aktivoituminen tai paheneminen. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Enemmistö potilaista oli saanut MabTheraa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, vesirokkovirus ja *herpes simplex* -virus), JC-viruksen (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, PML), enteroviruksen (meningoenkefaliitti) ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4). Taudin etenemisen ja toistohoidon jälkeen ilmenneitä kuolemaan johtaneita

PML-tapauksia on myös raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu potilailla, joista suurin osa sai MabTheraa yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa. Uusiutunutta KLL:aa tai refraktorista tautia sairastavilla potilailla asteiden 3 ja 4 B-hepatiitti-infektion (reaktivoitunut ja primääri-infektio) esiintymistiheys oli 2 % R-FC-ryhmässä ja 0 % FC-ryhmässä. MabTheralle altistuneilla, Kaposin sarkoomaa sairastavilla potilailla on havaittu kyseisen taudin etenemistä. Nämä tapaukset ilmenivät hyväksyttyjen käyttöaiheiden ulkopuolella ja suurin osa potilaista oli HIV-positiivisia.

Hematologiset haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa MabTheraa annettiin monoterapiana 4 viikon ajan, pienellä osalla potilaista esiintyi hematologisia poikkeavuuksia, jotka olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Potilailla raportoitiin vaikeaa asteiden 3 ja 4 neutropeniaa 4,2 %, anemiaa 1,1 % ja trombosytopeniaa 1,7 %. MabTheran ylläpitohoidossa (pisimmillään 2 vuotta) asteiden 3 ja 4 leukopeniaa ja neutropeniaa raportointiin useammin MabThera-ryhmässä kuin seurantaryhmässä. Leukopenia: MabThera-ryhmässä 5 % ja seurantaryhmässä 2 %. Neutropenia: MabThera-ryhmässä 10 % ja seurantaryhmässä 4 %. Trombosytopenian esiintyvyys oli matala (< 1 %, asteet 3 ja 4), eikä tutkimushaarojen välillä havaittu eroa. Tutkimuksissa, joissa MabTheraa käytettiin yhdessä solunsalpaajien kanssa, seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys hoitojakson aikana oli yleensä korkeampi verrattuna pelkkään solunsalpaajahoitoon: asteiden 3 ja 4 leukopenia (88 % R-CHOP-ryhmässä vs. 79 % CHOP-ryhmässä, 23 % R-FC-ryhmässä vs. 12 % FC-ryhmässä), neutropenia (24 % R-CVP-ryhmässä vs. 14% CVP-ryhmässä; 97 % R-CHOP-ryhmässä vs. 88 % CHOP-ryhmässä, 30 % R-FC-ryhmässä vs. 19 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa) ja pansytopenia (3 % R-FC-ryhmässä vs. 1 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa). Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaviin verrattuna neutropeniaa esiintyi enemmän MabTheralla ja solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla, mutta tähän ei kuitenkaan liittynyt infektioiden eikä loistartuntojen määrän lisääntymistä. Tutkimuksissa aikaisemmin hoitamattomassa ja uusiutuneessa/refraktorisessa KLL:ssa on osoitettu, että jopa 25 %:lla R-FC-hoitoa saaneilla potilailla neutropenia oli pitkäkestoinen (neutrofiilien määrä jäi alle 1 x 10^9/l päivinä 24–42 viimeisestä annoksesta), tai kehittyi myöhemmin MabThera-FC-hoidon jälkeen (neutrofiilien määrä alle 1 x 10^9/l 42. päivän jälkeen viimeisestä annoksesta potilailla, joilla ei aikaisemmin ollut pitkittynyt neutropenia tai jotka olivat toipuneet neutropeniasta ennen päivää 42). Anemian esiintyvyydessä ei havaittu eroa. Muutamia viivästyneen neutropenian tapauksia havaittiin yli neljä viikkoa viimeisen MabThera-infuusion jälkeen. Ensilinjan KLL-tutkimuksessa Binet C -vaiheen tautia sairastavat potilaat kokivat enemmän haittavaikutuksia R-FC-haarassa kuin FC-haarassa (83 % R-FC-haarassa ja 71 % FC-haarassa). Uusiutuneessa/refraktorisessa KLL-tutkimuksessa asteiden 3 ja 4 trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla R-FC-ryhmän potilaista ja 9 %:lla FC-ryhmän potilaista.

MabTheralla tehdyissä tutkimuksissa Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla on havaittu hoidon aloituksen jälkeen ohimenevää nousua seerumin IgM-tasoissa, mihin saattaa liittyä veren viskositeetin nousua ja siihen yhteydessä olevia oireita. Ohimenevä IgM-tason nousu palautui tavallisesti ainakin perustasolle neljän kuukauden sisällä.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa MabTheraa annettiin monoterapiana, kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia raportoitiin 18,8 %:lla potilaista. Useimmin ilmoitetut haitat olivat hypotensio ja hypertensio. Infuusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiaa (mukaan lukien ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takykardia) ja angina pectorista raportoitiin. Ylläpitohoidossa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli samankaltainen MabTheralla hoidetuilla potilailla ja seurantaryhmissä. Sydäntapahtumia raportoitiin vakavina haittavaikutuksina (mukaan lukien eteisvärinä, sydäninfarkti, vasemman kammion vajaatoiminta, sydänlihaksen hapenpuute) 3 %:lla MabThera-ryhmän potilaista ja < 1 %:lla seurantaryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa, sydämen rytmihäiriöiden asteiden 3 ja 4, pääasiassa supraventrikulaaristen häiriöiden, kuten takykardian ja eteislepatuksen/eteisvärinän, esiintyvyys oli suurempi R-CHOP-ryhmässä (14 potilasta, 6,9 %) verrattuna CHOP-ryhmään (3 potilasta, 1,5 %). Kaikki edellä mainitut sydämen rytmihäiriöt tapahtuivat joko MabThera-infuusion yhteydessä tai niihin liittyi altistavia tekijöitä, kuten kuume, infektio, akuutti sydäninfarkti tai jo olemassa oleva hengityselimiin liittyvä tai kardiovaskulaarinen sairaus. R-CHOP- ja CHOP-ryhmien välillä ei havaittu

eroa muiden, sydämeen kohdistuvien asteiden 3 ja 4 haittatapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan, sydänlihassairauden tai sepelvaltimotaudin oireiden suhteen. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa).

Hengityselimet
Interstitiaalisia keuhkotautitapauksia (joskus kuolemaan johtavia) on raportoitu.

Neurologiset häiriöt
Hoitojakson aikana (hoidon induktiovaihe, joka oli enintään kahdeksan hoitosyklin R-CHOP-hoito) R-CHOP-ryhmästä neljä potilasta (2 %), joilla kaikilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, sai tromboembolisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboembolisten haittatapahtumien esiintyvyydessä ei havaittu eroa hoitoryhmien välillä. Sitä vastoin kolme potilasta (1,5 %) CHOP-ryhmästä koki aivoverisuonitapahtumia, jotka kaikki sattuivat seurantajakson aikana. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 hermostojärjestelmän häiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (3 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa).

Tapauksia posteriorisesta palautuvasta enkefalopatiaoireyhtymästä (PRES)/palautuvasta posteriorisesta leukoenkefaliittioireyhtymästä (RPLS) on raportoitu. Tunnusmerkkeihin ja oireisiin kuuluvat muun muassa näköhäiriöt, pääsärky, kouristuskohtaukset ja muutokset mielialassa, ja johon voi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi pitää varmentaa aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä kuten muu perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen lääkitys ja/tai solusalpaajahoito.

Ruoansulatuselimistö
Ruoansulatuskanavan perforaatioita on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet MabTheraa non-Hodgkin-lymfooman hoitoon, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Suurimmassa osassa tapauksista MabTheraa annettiin yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

IgG-pitoisuus
Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin MabTheran käyttöä ylläpitohoidossa uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, seerumin IgG-pitoisuuksien mediaanit olivat induktiohoidon jälkeen alle viitealueen alarajan (eli < 7 g/l) sekä seuranta- että MabThera-ryhmissä. Tämän jälkeen seurantaryhmässä IgG-pitoisuuden mediaani suureni viitealueen alarajan yläpuolelle, mutta pysyi muuttumattomana MabThera-ryhmässä. Kahden vuoden hoitojakson aikana potilaita, joiden IgG-pitoisuudet olivat alle viitealueen alarajan, oli noin 60 % MabThera-ryhmässä, kun taas näiden potilaiden osuus pieneni seurantaryhmässä (36 % kahden vuoden kuluttua).

Spontaaniraportoinnissa ja kirjallisuudessa on havaittu pieni määrä hypogammaglobulinemiatapauksia MabTheralla hoidetuilla pediatrisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatrisille potilaille eivät ole tiedossa.

Iho- ja ihonalainen kudos
Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

Erityisryhmien potilaat - MabThera-monoterapia
Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat):
Haittavaikutusten kaikkien asteiden, myös asteiden 3 ja 4, esiintyvyys oli samanlainen iäkkäillä potilailla ja nuoremmilla (< 65-vuotiaita) potilailla.

Sairaus, johon liittyy suuri tautimassa
Asteiden 3 ja 4 haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeampi potilailla, joilla oli suuri tautimassa, kuin potilailla ilman suurta tautimassaa (25,6 % vs. 15,4 %). Haittavaikutusten kaikkien asteiden esiintyvyys oli samanlainen näissä kahdessa ryhmässä.

Uusintahoito
Uudelleen hoidetuilla potilailla, jotka saivat toistuvia MabThera-hoitojaksoja, raportoitiin saman verran haittavaikutuksia kuin ensimmäisen hoitojakson saaneilla potilailla (kaikki asteet sekä asteiden 3 ja 4 haittavaikutukset).

Erityisryhmien potilaat – MabThera-yhdistelmähoito
Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat):
Aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa tai uusiutuneessa tai refraktorisessa taudissa hematologisten ja lymfaattisen järjestelmän asteiden 3 ja 4 haittavaikutuksia esiintyi enemmän iäkkäillä potilailla kuin alle 65-vuotiailla.

Kokemukset pediatristen potilaiden diffuusista suurisoluisesta B-solulymfoomasta, Burkittin lymfoomasta, Burkittin leukemiasta ja Burkitt-tyyppisestä lymfoomasta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa tutkittiin LMB-solunsalpaajahoitoa (Lymphome Malin B) yhdessä MabTheran kanssa ja ilman MabTheraa pediatrisilla potilailla (ikä ≥ 6 kuukaudesta < 18 vuoteen), jotka sairastivat aiemmin hoitamatonta pitkälle edennyttä CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa.

Yhteensä 309 pediatrista potilasta sai MabThera-hoitoa ja otettiin mukaan turvallisuusanalyysin potilasjoukkoon. Pediatriset potilaat satunnaistettiin LMB-solunsalpaajahaaraan, jossa potilaat saivat myös MabTheraa, tai otettiin mukaan tutkimuksen yksihaaraiseen osaan, jossa potilaille annettiin MabThera-annoksia 375 mg/m^2 kehon pinta-alan mukaan, ja he saivat yhteensä kuusi MabThera-infuusiota laskimoon (kaksi infuusiota kummassakin kahdesta induktiojaksosta ja yksi infuusio LMB-hoito-ohjelman kummassakin kahdesta konsolidaatiojaksosta).

Aiemmin hoitamatonta pitkälle edennyttä CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatrisilla potilailla (ikä ≥ 6 kuukaudesta < 18 vuoteen) MabTheran turvallisuusprofiili oli tyypiltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan yleisesti yhdenmukainen non-Hodgkin-leukemiaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien aikuisten potilaiden tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. MabTheran lisääminen solunsalpaajahoitoon johti joidenkin tapahtumien, kuten infektioiden (mukaan lukien sepsis), lisäätyneeseen riskiin verrattuna pelkkään solunsalpaajahoiton.

Kokemukset nivelreumasta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

MabTheran turvallisuusprofiili nivelreuman hoidossa perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin.

Yhteenveto MabTheran turvallisuusprofiilista vaikeaa nivelreumaa sairastavilla potilailla on esitetty seuraavissa kappaleissa. Kliinisissä tutkimuksissa yli 3100 potilasta sai vähintään yhden hoitojakson, ja seuranta-ajan pituus vaihteli 6 kuukaudesta yli 5 vuoteen. Noin 2400 potilasta sai kaksi tai useampia hoitojaksoja ja yli 1000 potilasta sai viisi tai useampia hoitojaksoja. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyt turvallisuustiedot vastasivat odotettua, MabTheran kliinisissä tutkimuksissa havaittua haittavaikutusprofiilia (ks. kohta 4.4).

Potilaat saivat 2 x 1000 mg MabTheraa kahden viikon välein metotreksaattihoidon (10–25 mg viikossa) lisäksi. MabThera-infuusiot annettiin 100 mg:n laskimonsisäisen metyyliprednisoloni-infuusion jälkeen. Lisäksi potilaille annettiin prednisonia suun kautta 15 vuorokauden ajan.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on listattu taulukossa 4. Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, joiden katsottiin johtuneen MabTherasta. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa oli 23 % ensimmäisen infuusion yhteydessä ja väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä. Vakavat infuusioon liittyvät reaktiot olivat melko harvinaisia (0,5 %:lla potilaista) ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen hoitojakson yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa MabTheran käytöstä reumatoidiartriitin hoidossa ilmenneiden haittavaikutusten lisäksi, markkinoille tulon jälkeen on raportoitu progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta (PML) (ks. kohta 4.4) ja seerumitaudin kaltaisista reaktioista.

Taulukko 4 Yhteenveto haittavaikutuksista nivelreumapotilailla, jotka saivat MabTheraa kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Ylempien hengitysteiden tulehdus, virtsatietulehdukset	Keuhkoputken-tulehdus, sivuontelotulehdus, mahasuolitulehdus, jalkasilsa			PML, B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista	Vakava virusinfektio[1], entero-viraalinen meningo-enkefaliitti[2]
Veri ja imukudos		Neutropenia[3]		Viivästynyt neutropenia[4]	Seerumitaudin kaltaiset reaktiot	
Immuunijärjes-telmä **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**	[5]Infuusioon liittyvät reaktiot (hypertensio, pahoinvointi, ihottuma, kuume, kutina, urtikaria, kurkun ärsytys, kuumat aallot, hypotensio, nuha, vilunväristykset, takykardia, uupumus, suun ja nielun kipu, perifeerinen ödeema, eryteema)		[5]Infuusioon liittyvät reaktiot (yleistynyt ödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, kurkunpään turvotus, angioödeema, yleistynyt kutina, anafylaksi, anafylaksin kaltainen reaktio)			
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Hyperkoleste-rolemia				
Psyykkiset häiriöt		Masennus, ahdistuneisuus				
Hermosto	Päänsärky	Parestesia, migreeni, huimaus, iskias				
Sydän				Angina pectoris, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti	Eteislepatus	
Ruoansulatuseli mistö		Dyspepsia, ripuli, gastroesofageaali-nen refluksi, suun haavauma, ylävatsakipu				
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia			Toksinen epidermaaline n nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä[7]	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky/ lihaskipu, nivelrikko, bursiitti				
Tutkimukset	IgM-tasojen lasku[6]	IgG-tasojen lasku[6]				

[1] Katso myös kohta infektiot alempana.
[2] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa
[3] Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin, jotka on kerätty kliinisten tutkimusten rutiininomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.
[4] Esiintymistiheys perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon.
[5] Reaktiot, jotka esiintyivät infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä infuusion antamisesta. Katso myös infuusioon liittyvät reaktiot alempana. Infuusioon liittyvät reaktiot voivat johtua yliherkkyydestä ja/tai lääkkeen vaikutusmekanismista.
[6] Mukaan luettu havainnot, jotka on kerätty rutiininomaisen laboratorioseurannan yhteydessä.

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
[7] Mukaan luettu fataalit tapaukset.						

Toistuvat hoitojaksot
Toistuvien hoitojaksojen haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin ensimmäisessä altistuksessa. Ensimmäisen MabThera-altistuksen jälkeen kaikkien haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeimmillaan ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja väheni sen jälkeen. Nämä haitat olivat lähinnä infuusioon liittyviä reaktioita (ilmenevät yleisesti ensimmäisen hoitojakson yhteydessä), nivelreuman pahenemista ja infektioita, jotka kaikki olivat yleisempiä hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana.

<u>*Valittujen haittavaikutusten kuvaus*</u>

Infuusioon liittyvät reaktiot
Yleisin haittavaikutus, joka kliinisissä tutkimuksissa ilmeni MabThera-infuusion yhteydessä oli infuusioon liittyvät reaktiot (ks. taulukko 4). MabThera-hoitoa saaneista 3189 potilaasta 36 % (1135) koki vähintään yhden infuusioon liittyvän reaktion ja 23 % (733/3189) koki infuusioon liittyvän reaktion ensimmäisen MabThera-altistuksen ensimmäisen infuusion jälkeen. Myöhempien infuusioiden yhteydessä infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus vähenee. Kliinisissä tutkimuksissa alle 1 % (17/3189) potilaista sai vakavan infuusioon liittyvän reaktion. CTC-luokituksen mukaisia asteen 4 infuusioon liittyviä reaktioita eikä kuolemaan johtaneita tapauksia ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. CTC-luokituksen mukaiset asteen 3 tapahtumat ja hoidon keskeyttämiseen johtaneet infuusioon liittyvät reaktiot vähenivät joka hoitojaksolla, ja olivat harvinaisia kolmannesta hoitojaksosta eteenpäin. Esilääkityksenä annettu laskimonsisäinen glukokortikoidi vähensi merkittävästi infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Vaikeita kuolemaan johtaneita infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Tutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli arvioida nopeamman MabThera-infuusion turvallisuutta nivelreumapotilailla, MabThera voitiin antaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaville potilaille laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona, jos heillä ei esiintynyt vakavaa infuusioreaktiota ensimmäisen tutkitun infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Potilaat, jotka olivat saaneet aikaisemmin vakavan infuusioreaktion jonkin nivelreuman hoidossa käytetyn biologisen lääkehoidon yhteydessä, suljettiin pois tutkimuksesta. Infuusioreaktioiden ilmaantuvuus, luonne ja vaikeusaste olivat yhdenmukaiset aikaisempien havaintojen kanssa. Vakavia infuusioreaktioita ei havaittu.

Infektiot
Infektioiden kokonaisesiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa oli MabThera-hoitoa saaneilla potilailla noin 94 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Infektiot olivat lähinnä lieviä tai kohtalaisia ja ilmenivät useimmiten ylempien hengitysteiden infektioina ja virtsatieinfektioina. Vakavia tai laskimonsisäisiä antibiootteja vaativia infektioita oli noin 4 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Vakavien infektioiden määrä ei noussut merkittävästi MabTheran toistohoitojen jälkeen. Alempien hengitysteiden tulehduksia (myös keuhkokuume) on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa MabThera-haaroissa saman verran kuin vertailuhaaroissa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia virusinfektioita rituksimabilla hoidetuilla nivelreumapotilailla.

Kuolemaan johtavia progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia on raportoitu potilailla, joiden autoimmuunisairautta on hoidettu MabTheralla. Näihin sairauksiin kuuluvat nivelreuma ja mm. systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja vaskuliitti (hyväksyttyjen käyttöaiheiden ulkopuolinen käyttö).

B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat MabTheraa yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa (ks. non-Hodgkin-lymfooma). B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on hyvin harvoin raportoitu MabThera-hoitoa saaneilla nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.4).

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset
Vakavia sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia raportoitiin 1,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti MabThera-hoitoa saavilla potilailla. Vertailuryhmässä plasebolla hoidetuilla potilailla raportoituja tapauksia oli saman verran (1,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti). Sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (kaikki asteet, myös vakavat) saaneiden potilaiden osuus ei lisääntynyt toistohoitojen yhteydessä.

Neurologiset tapahtumat
Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS) on raportoitu. Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituihin tapauksiin liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoito.

Neutropenia
MabThera-hoidon yhteydessä on havaittu neutropeniatapahtumia. Suurin osa näistä tapahtumista oli ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Neutropenia voi ilmetä useita kuukausia MabThera-annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kliinisten tutkimusten plasebokontrolloidussa vaiheessa vaikea neutropenia kehittyi 0,94 %:lle (13/1382) MabTheralla hoidetuille potilaille ja 0,27 %:lle (2/731) plaseboryhmän potilaille.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu harvoin neutropeenisiä tapahtumia, mukaan lukien viivästynyt ja pitkään jatkuva neutropenia. Joissakin tapauksissa tapahtumiin liittyi kuolemaan johtaneita infektioita.

Iho- ja ihonalainen kudos
Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

Poikkeavat laboratorioarvot
Hypogammaglobulinemiaa (IgG tai IgM alle normaaliarvon alarajan) on havaittu MabTheralla hoidetuilla nivelreumapotilailla. Infektioiden kokonaisesiintyvyys tai vakavien infektioiden esiintyvyys ei lisääntynyt alentuneiden IgG- tai IgM-arvojen kehittymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Spontaaniraportoinnissa ja kirjallisuudessa on havaittu pieni määrä hypogammaglobulinemiatapauksia MabTheralla hoidetuilla pediatrisilla potilailla. Joissakin tapauksissa oire on ollut vakava ja pitkäkestoista immunoglobuliinikorvaushoitoa vaativaa. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatrisille potilaille eivät ole tiedossa.

<u>Kokemukset granulomatoottisesta polyangiitista (GPA) ja mikroskooppisesta polyangiitista (MPA)</u>

Remission induktio aikuisilla (GPA/MPA-tutkimus 1)
99 aikuispotilasta sai GPA/MPA-tutkimuksessa 1 MabThera-hoitoa (375 mg/m^2 kerran viikossa 4 viikon ajan) ja glukokortikoideja granulomatoottisen polyangiitin (GPA) ja mikroskooppisen polyangiitin (MPA) remission induktioon (ks. kohta 5.1).

Kaikkien taulukossa 5 lueteltujen haittatapahtumien ilmaantuvuus MabThera-ryhmässä oli ≥ 5 %. Esiintymistiheys oli suurempi kuin vertailuryhmässä.

Taulukko 5 GPA/MPA-tutkimuksessa 1 kuuden kuukauden hoidon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 5 %:lla MabThera-hoitoa saaneista aikuispotilaista (rituksimabi n=99, suurempi esiintymistiheys kuin vertailuryhmässä) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

MedDRA-elinjärjestelmä Haittavaiktutus	Esiintymistiheys
Infektiot	
Virtsatietulehdukset	7 %
Keuhkoputkentulehdus	5 %
Herpes zoster -infektio	5 %
Nasofaryngiitti	5 %
Vakava virusinfektio[1, 2]	tuntematon
Enteroviraalinen meningoenkefaliitti[1]	tuntematon
Veri ja imukudos	
Trombosytopenia	7 %
Immuunijärjestelmä	
Sytokiinioireyhtymä	5 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyperkalemia	5 %
Psyykkiset häiriöt	
Unettomuus	14 %
Hermosto	
Huimaus	10 %
Vapina	10 %
Verisuonisto	
Hypertensio	12 %
Punastelu	5 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	12 %
Hengenahdistus	11 %
Nenäverenvuoto	11 %
Nenän tukkoisuus	6 %
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	18 %
Dyspepsia	6 %
Ummetus	5 %
Iho ja ihonalainen kudos	
Akne	7 %
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihasspasmit	18 %
Nivelsärky	15 %
Selkäkipu	10 %
Lihasheikkous	5 %
Tuki- ja liikuntaelimistön kipu	5 %
Raajakipu	5 %
Tutkimukset	
Alentunut hemoglobiinipitoisuus	6 %

[1] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.
[2] Katso myös kohta infektiot alempana.

Ylläpitohoito (GPA/MPA-tutkimus 2)

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 yhteensä 57 aikuispotilasta, joilla oli vaikea-asteinen, aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti, sai MabThera-hoitoa remission ylläpitoon (ks. kohta 5.1).

Taulukko 6 GPA/MPA-tutkimuksessa 2 havaitut haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 5 %:lla MabTheraa saaneista aikuispotilaista (rituksimabi n=57) ja suuremmalla esiintymistiheydellä kuin vertailuryhmässä tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

MedDRA-elinjärjestelmä Haittavaikutus[1]	**Esiintymistiheys**
Infektiot	
Keuhkoputkentulehdus	14 %
Nuha	5 %
Vakava virusinfektio[1, 2]	tuntematon
Enteroviraalinen meningoenkefaliitti[1]	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hengenahdistus	9 %
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	7 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kuume	9 %
Influenssan kaltainen sairaus	5 %
Perifeerinen ödeema	5 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Infuusioon liittyvät reaktiot[3]	12 %

[1] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.
[2] Katso myös kohta infektiot alempana.
[3] Tiedot infuusioon liittyvistä reaktioista esitetään kohdassa Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

Kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen MabTheran autoimmuunisairauksien, mukaan lukien granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin, hoidossa havaitun vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa. Kaikkiaan 4 %:lle MabThera-hoitohaaran potilaista ilmaantui hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Suurin osa MabThera-hoitohaarassa esiintyneistä haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. MabThera-hoitohaaran potilaat eivät kokeneet kuolemaan johtaneita haittatapahtumia.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksiksi katsottuja tapahtumia olivat infuusioon liittyneet reaktiot ja infektiot.

Pitkäaikaisseuranta (GPA/MPA-tutkimus 3)
Pitkäkestoisessa havainnoivassa turvallisuustutkimuksessa 97 potilasta, jotka sairastivat granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia, sai MabThera-hoitoa (keskimäärin 8 infuusiota [vaihteluväli 1–28]) enimmillään 4 vuoden ajan lääkärinsä hoitokäytännön ja harkinnan mukaan. Kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen nivelreuman sekä granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin MabThera-hoidossa vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa, eikä uusia haittavaikutuksia raportoitu.

Pediatriset potilaat
Avoin yhden haaran tutkimus tehtiin 25 pediatrisella potilaalla, joilla oli vaikea, aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti. Koko tutkimusjakso koostui 6 kuukauden remission induktiovaiheesta ja vähintään 18 kuukauden pituisesta seurantavaiheesta enintään 4,5 vuoteen saakka. MabThera-valmistetta annettiin seurantavaiheen aikana tutkijan

harkinnan mukaan (25 potilaasta 17 potilasta sai MabThera-lisähoitoa). Samanaikainen hoito muilla immunosuppressiivisilla valmisteilla oli sallittua (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutuksiksi katsottiin ne haittatapaukset, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 10 %. Näitä olivat infektiot (17 potilaalla [68 %] remission induktiovaiheessa, 23 potilaalla [92 %] koko tutkimusjakson aikana), infuusioon liittyvät reaktiot (15 potilaalla [60 %] remission induktiovaiheessa, 17 potilaalla [68 %] koko tutkimusjakson aikana) ja pahoinvointi (4 potilaalla [16 %] remission induktiovaiheessa, 5 potilaalla [20 %] koko tutkimusjakson aikana).

MabTheran turvallisuusprofiili oli koko tutkimusjakson aikana yhdenmukainen remission induktiovaiheen aikana raportoidun turvallisuusprofiilin kanssa.

MabTheran turvallisuusprofiili granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla oli tyypiltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan yhdenmukainen aikuispotilaiden autoimmuunitauteihin liittyvien hyväksyttyjen käyttöaiheiden tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (mukaan lukien aikuisten granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot
GPA/MPA-tutkimuksessa 1 (remission induktiota koskeva tutkimus aikuisilla) infuusioon liittyviksi reaktioiksi määriteltiin mikä tahansa haittatapahtuma, joka esiintyi 24 tunnin kuluessa infuusiosta ja joka tutkijalääkärin arvion mukaan liittyi infuusioon potilasjoukossa, jossa selvitettiin valmisteen turvallisuutta. Niistä 99 potilaasta, jotka saivat MabThera-hoitoa, 12:lla (12 %) esiintyi vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio. Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot olivat CTC-luokituksen mukaan asteen 1 tai 2 tapahtumia. Yleisimmät infuusioon liittyvät reaktiot olivat sytokiinioireyhtymä, punastelu, kurkun ärsytys ja vapina. MabThera annettiin yhdistelmänä laskimoon annettujen glukokortikoidien kanssa, mikä saattaa vähentää tällaisten tapahtumien ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 (ylläpitohoitotutkimus aikuisilla) 57 MabThera-hoitohaaran potilaasta 7 potilaalle (12 %) ilmaantui vähintään yksi infuusioon liittynyt reaktio. Infuusioon liittyneiden reaktioiden oireiden ilmaantuvuus oli suurin ensimmäisen infuusion aikana tai jälkeen (9 %) ja väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä (< 4 %). Kaikki infuusioon liittyneet reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita, ja valtaosan niistä raportoitiin koskeneen elinjärjestelmiä Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina sekä Iho ja ihonalainen kudos.

Kliinisessä tutkimuksessa, joka koski granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavia pediatrisia potilaita, raportoidut infuusioon liittyneet reaktiot todettiin pääasiassa ensimmäisen infuusion yhteydessä (8 potilaalla [32 %]), ja ne vähenivät ajan mittaan MabThera-infuusioiden lukumäärän myötä (20 %:lla toisen infuusion yhteydessä, 12 %:lla kolmannen infuusion yhteydessä ja 8 %:lla neljännen infuusion yhteydessä). Remission induktiovaiheen aikana infuusioon liittyneen reaktion yleisimmät raportoidut oireet olivat päänsärky, ihottuma, nuha ja kuume (kutakin oiretta 8 %:lla potilaista). Infuusioon liittyvien reaktioiden havaitut oireet olivat samankaltaisia kuin MabThera-hoitoa saaneilla granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuispotilailla. Valtaosa infuusioon liittyvistä reaktioista oli asteen 1 ja asteen 2 tapahtumia, kaksi oli ei-vakavia asteen 3 infuusioon liittyviä reaktioita. Asteen 4 tai 5 infuusioon liittyviä reaktioita ei raportoitu. Yhdellä potilaalla raportoitiin yksi vakava asteen 2 infuusioon liittyvä reaktio (yleistynyt edeema, joka hävisi hoidon avulla) (ks. kohta 4.4).

Infektiot
Infektioiden kokonaisesiintyvyys GPA/MPA-tutkimuksessa 1, jossa oli mukana 99 vaikeaa granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavaa aikuispotilasta, oli noin 237 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 197–285) 6 kuukauden ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana. Infektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita ja ne olivat useimmiten ylempien hengitysteiden infektioita, *herpes zoster* -infektioita ja virtsatietulehduksia.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli noin 25 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmin raportoitu vakava infektio MabThera-ryhmässä oli keuhkokuume, jonka esiintyvyys oli 4 %.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 infektioita ilmaantui 30 potilaalle MabThera-hoitohaaran 57 potilaasta (53 %). Kaikkien vaikeusasteiden infektioiden ilmaantuvuus oli hoitohaarojen välillä samankaltainen. Infektiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Yleisimpiä infektioita MabThera-hoitohaarassa olivat ylempien hengitysteiden infektiot, gastroenteriitti, virtsatieinfektiot ja vyöruusu (*herpes zoster*). Vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli kummassakin hoitohaarassa samankaltainen (noin 12 %). MabThera-ryhmässä yleisimmin raportoitu vakava infektio oli lievä tai keskivaikea keuhkoputkentulehdus.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana vaikeaa, aktiivista granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavia pediatrisia potilaita, 91 % raportoiduista infektioista ei ollut vakavia, ja 90 % niistä oli lieviä tai keskivaikeita.

Yleisimmät infektiot koko jakson aikana olivat ylähengitystieinfektiot (48 %), influenssa (24 %), konjunktiviitti (20 %), nasofaryngiitti (20 %), alahengitystieinfektiot (16 %), sinuiitti (16 %), virusperäiset ylähengitystieinfektiot (16 %), korvainfektio (12 %), gastroenteriitti (12 %), faryngiitti (12 %), virtsatieinfektio (12 %). Vakavia infektioita raportoitiin 7 potilaalla (28 %), jolloin yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat influenssa (2 potilaalla [8 %]) ja alahengitystieinfektiot (2 potilaalla [8 %]).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia virusinfektioita rituksimabilla hoidetuilla GPA/MPA-potilailla.

Maligniteetit
Maligniteettien ilmaantuvuus GPA/MPA-tutkimuksessa 1 MabThera-hoitoa saaneilla potilailla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli 2,00 tapausta 100 potilasvuotta kohti tutkimuksen yleisenä päättymispäivänä (kun viimeisen potilaan seurantajakso päättyi). Syöpien ilmaantuvuus vaikuttaa vakioitujen ilmaantuvuussuhteiden perusteella olevan samankaltainen kuin aiemmin on raportoitu ANC-vasta-aineisiin liittyvää vaskuliittia sairastavilla potilailla.

Pediatrisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei raportoitu maligniteetteja, kun seurannan kesto oli enintään 54 kuukautta.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset
GPA/MPA-tutkimuksessa 1 sydäntapahtumia esiintyi noin 273 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 149–470) 6 kuukauden ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana. Vakavien sydäntapahtumien esiintyvyys oli 2,1 tapausta 100 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 3–15). Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat takykardia (4 %) ja eteisvärinä (3 %) (ks. kohta 4.4).

Neurologiset tapahtumat
Autoimmuunisairauksien yhteydessä on raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) / reversiibeliä posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Oireita olivat näköhäiriöt, päänsärky, kouristuskohtaukset ja mielentilan muutokset, joihin saattoi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi on varmistettava aivojen kuvantamisella. Raportoituihin tapauksiin liittyi PRES:n/RPLS:n tunnistettuja riskitekijöitä, kuten potilaan perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen hoito ja/tai solunsalpaajahoito.

B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen
Granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla MabThera-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen pieni määrä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumistapauksia, joista osa johti potilaan kuolemaan.

Hypogammaglobulinemia
MabThera-hoitoa saaneilla granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla ja aikuispotilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuus normaalin viitealueen alapuolella).

MabThera-hoitoa GPA/MPA-tutkimuksessa 1 saaneista potilaista, joiden immunoglobuliinipitoisuus oli lähtötilanteessa normaali, 27 %:lla oli pieni IgA-pitoisuus, 58 %:lla oli pieni IgG-pitoisuus ja 51 %:lla oli pieni IgM-pitoisuus hoitokuukautena 6. Syklofosfamidiryhmässä vastaavat osuudet olivat 25 % (pieni IgA-pitoisuus), 50 % (pieni IgG-pitoisuus) ja 46 % (pieni IgM-pitoisuus). Kaikkien infektioiden ja vakavien infektioiden esiintyvyys ei suurentunut IgA-, IgG- tai IgM-pitoisuuden pienenemisen jälkeen.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 näiden kahden hoitohaaran välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja. Tutkimuksen aikana ei myöskään havaittu kokonaisimmunoglobuliinin, IgG:n, IgM:n tai IgA:n pitoisuuksien pienenemistä.

Pediatrisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa koko tutkimusjakson aikana kaikkiaan 25 potilaasta 3 potilasta (12 %) raportoi hypogammaglobulinemiatapahtuman, 18 potilaalla (72 %) oli pitkään (määritelty viitearvojen alarajaa pienemmäksi Ig-pitoisuudeksi vähintään 4 kuukauden ajan) pieni IgG-pitoisuus (näistä 15 potilaalla oli pitkään myös pieni IgM-pitoisuus). Kolme potilasta sai hoitona laskimoon annettavaa immunoglobuliinia (IV-IG). Rajallisen tiedon perusteella ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä siitä, johtaako pitkäaikaiset pienet IgG- ja IgM-pitoisuudet vakavien infektioiden suurentuneeseen riskiin näillä potilailla. Pitkäaikaisen B-soluvajeen seuraukset pediatrisille potilaille eivät ole tiedossa.

Neutropenia
MabThera-hoitoa GPA/MPA-tutkimuksessa 1 saaneista potilaista 24 %:lle MabThera-ryhmän potilaista (yksi hoitojakso) ja 23 %:lle syklofosfamidiryhmän potilaista kehittyi CTC-luokituksen mukainen asteen 3 tai vaikeampiasteinen neutropenia. Neutropeniaan ei havaittu MabThera-hoitoa saaneilla potilailla liittyneen vakavien infektioiden lisääntymistä.

GPA/MPA-tutkimuksessa 2 kaikkien vaikeusasteiden neutropenian ilmaantuvuus oli MabThera-hoitoa saaneilla potilailla 0 % verrattuna 5 %:iin atsatiopriinihoitoa saaneilla potilailla.

Iho- ja ihonalainen kudos
Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

Kokemukset tavallisesta pemfiguksesta

Turvallisuusprofiilin yhteenveto PV-tutkimuksesta 1 (tutkimus ML22196) ja PV-tutkimuksesta 2 (tutkimus WA29330)

MabTheran ja lyhytaikaisesti pieninä annoksina käytetyn glukokortikoidihoidon yhdistelmän turvallisuusprofiilia tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden hoidossa tutkittiin faasin 3, satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa pemfigusta sairastavilla potilailla, joista 38 tavallista pemfigusta (PV) sairastavaa potilasta satunnaistettiin MabThera-ryhmään (PV-tutkimus 1). MabThera-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat aloitusannoksena 1000 mg laskimoon 1. tutkimuspäivänä ja toisen 1000 mg:n annoksen laskimoon 15. tutkimuspäivänä. 500 mg:n ylläpitoannoksia annettiin laskimoon kuukausina 12 ja 18. Relapsin yhteydessä potilaille voitiin antaa 1000 mg laskimoon (ks. kohta 5.1).

PV-tutkimus 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislumevalmisteella toteutettu ja vaikuttavaan aineeseen vertaileva monikeskustutkimus, jossa MabTheran tehoa ja turvallisuutta verrattiin mykofenolaattimofetiiliin (MMF) keskivaikeaa tai vaikeaa tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat suun kautta otettavia kortikosteroideja. 67 tavallista pemfigusta sairastavaa potilasta sai MabThera-hoitoa (aluksi 1000 mg laskimoon tutkimuspäivänä 1 ja toinen 1000 mg:n

annos laskimoon tutkimuspäivänä 15 viikkoina 24 ja 26 toistettuina) enintään 52 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

MabThera-valmisteen turvallisuusprofiili tavallisen pemfiguksen hoidossa oli yhdenmukainen muiden autoimmuunitauteja koskevien hyväksyttyjen käyttöaiheiden varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa.

PV-tutkimusten 1 ja 2 haittavaikutustaulukko

Taulukossa 7 esitetään haittavaikutukset PV-tutkimuksissa 1 ja 2. PV-tutkimuksessa 1 haittavaikutuksiksi määriteltiin haittatapahtumat, joita esiintyi ≥ 5 %:lla MabTheraa tavallisen pemfiguksen hoitoon saaneista potilaista ja joiden ilmaantuvuudessa oli ≥ 2 %:n absoluuttinen ero MabThera-hoitoa saaneen ryhmän ja tavanomaisia prednisoniannoksia saaneen ryhmän välillä kuukauteen 24 saakka. Yksikään PV-tutkimuksen 1 potilas ei lopettanut hoitoa haittavaikutusten vuoksi. PV-tutkimuksessa 2 haittavaikutuksiksi määriteltiin haittatapahtumat, joita esiintyi ≥ 5 %:lla potilaista MabThera-haarassa ja joiden arvioitiin liittyneen lääkitykseen.

Taulukko 7 Haittavaikutukset PV-tutkimuksessa 1 **(kuukauteen 24 saakka) ja PV-tutkimuksessa 2 (viikkoon 52 saakka) MabThera-hoitoa saaneilla tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa**

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Herpesvirusinfektio Vyöruusu Suun herpesinfektio Konjunktiviitti Nasofaryngiitti Sammas Virtsatieinfektio	Vakava virusinfektio[1, 2] Enteroviraalinen meningo-enkefaliitti[1]
Hyvän- ja pahanalaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Ihon papillooma	
Psyykkiset häiriöt	Pitkittyvä masennus	Vakava masennus Ärtyisyys	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	
Sydän		Takykardia	
Ruoansulatuselimistö		Ylävatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö	Kutina Urtikaria Iho-oireet	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Tuki- ja liikuntaelimistön kipu Nivelsärky Selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Voimattomuus Kuume	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot[3]		
[1] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. [2] Katso myös kohta infektiot alempana. [3] PV-tutkimuksessa 1 infuusioon liittyviin reaktioihin on luettu mukaan oireet, joiden tiedot kerättiin kunkin infuusion jälkeen seuraavalla sovitulla käynnillä, ja haittavaikutukset ilmenivät infuusion antopäivänä tai sitä seuraavana päivänä. PV-tutkimuksessa 1 yleisimmät infuusioon liittyvien reaktioiden oireet / Preferred Term -termit olivat päänsärky, vilunväristykset, korkea verenpaine, pahoinvointi, voimattomuus ja kipu. PV-tutkimuksessa 2 yleisimmät infuusioon liittyvien reaktioiden oireet / Preferred Term -termit olivat hengenahdistus, eryteema, liikahikoilu, ihon punoitus / kuumat aallot, hypotension / matala verenpaine ja ihottuma / kutiseva ihottuma.			

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot
PV-tutkimuksessa 1 infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisiä (58 %). Lähes kaikki infuusioon liittyneet reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Niiden potilaiden osuus, joilla oli infuusioon liittynyt reaktio, oli ensimmäisen infuusion yhteydessä 29 % (11 potilasta), toisen infuusion yhteydessä 40 % (15 potilasta), kolmannen infuusion yhteydessä 13 % (5 potilasta) ja neljännen infuusion yhteydessä 10 % (4 potilasta). Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa infuusioon liittyneiden reaktioiden vuoksi. Infuusioon liittyneiden reaktioiden oireet olivat tyypiltään ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla on todettu.

PV-tutkimuksessa 2 infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi pääasiassa ensimmäisen infuusion yhteydessä ja niiden esiintyvyys väheni seuraavien infuusioiden yhteydessä: infuusioon liittyviä reaktiota esiintyi ensimmäisen infuusion yhteydessä 17,9 %:lla potilaista, toisen infuusion yhteydessä 4,5 %:lla potilaista, kolmannen infuusion yhteydessä 3 %:lla potilaista ja neljännen infuusion yhteydessä 3 %:lla potilaista. Niistä 15 potilaasta, joilla esiintyi vähintään yksi infuusioon liittynyt reaktio, 11 potilaalla oli asteen 1 tai 2 infuusioon liittynyt reaktio. 15 potilaasta 4 potilaalla raportoitiin asteen ≥ 3 infuusioon liittynyt reaktio, joka johti MabThera-hoidon keskeyttämiseen, ja näistä neljästä potilaasta kolmella oli vakava (hengenvaarallinen) infuusioon liittynyt reaktio. Vakavia infuusioon liittyneitä reaktioita esiintyi ensimmäisen (2 potilaalla) tai toisen (1 potilaalla) infuusion yhteydessä, ja ne hävisivät oireenmukaisella hoidolla.

Infektiot
PV-tutkimuksessa 1 hoitoon liittyneitä infektioita todettiin 14 potilaalla (37 %) MabThera-ryhmässä verrattuna 15 potilaaseen (42 %) tavanomaisia prednisoniannoksia saaneessa ryhmässä. MabThera-ryhmässä yleisimpiä infektioita olivat yskänrokko (*herpes simplex*) ja vyöruusu (*herpes zoster*), keuhkoputkentulehdus, virtsatieinfektio, sieni-infektio ja konjunktiviitti. Kolmella MabThera-ryhmän potilaalla (8 %) oli yhteensä 5 vakavaa infektiota (*Pneumocystis jirovecii* -pneumonia, tulehdusperäinen tromboosi, nikamavälilevyn tulehdus, keuhkoinfektio, stafylokokkisepsis) ja yhdellä tavanomaisia prednisoniannoksia saaneen ryhmän potilaalla (3 %) oli vakava infektio (*Pneumocystis jirovecii* -pneumonia).

PV-tutkimuksessa 2 infektioita esiintyi MabThera-haarassa 42 potilaalla (62,7 %). MabThera-ryhmässä yleisimpiä infektioita olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, sammas ja virtsatieinfektio. Kuudella MabThera-ryhmän potilaalla (9 %) esiintyi vakavia infektioita.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia virusinfektioita rituksimabilla hoidetuilla tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet
PV-tutkimuksen 2 MabThera-haarassa havaittiin infuusion jälkeen hyvin yleisesti ohimenevää lymfosyyttimäärän vähenemistä, joka johtui perifeeristen T-solupopulaatioiden vähenemisestä, sekä fosforipitoisuuden ohimenevää pienenemistä. Näiden katsottiin olleen esilääkityksenä laskimoon annetun metyyliprednisoloni-infuusion indusoimia.

PV-tutkimuksessa 2 havaittiin yleisesti pieniä IgG-pitoisuuksia ja hyvin yleisesti pieniä IgM-pitoisuuksia, mutta IgG- tai IgM-pitoisuuksien pienenemisen jälkeen ei havaittu lisääntynyttä vakavien infektioiden riskiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tehdyistä kliinisissä tutkimuksissa ihmisille on rajoitetusti tietoa saatavilla suuremmista kuin hyväksytyistä laskimoon annettavista MabTheran annoksista. Suurin ihmisellä tutkittu laskimoon annettu MabThera-annos on tähän mennessä ollut 5000 mg (2250 mg/m^2), jota tutkittiin annoseskalaatiotutkimuksessa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja ei ilmennyt.

Jos potilas saa yliannoksen, infuusion anto on välittömästi keskeytettävä ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu viisi MabTheran yliannostustapausta. Kolmessa tapauksessa ei raportoitu haittatapahtumia. Kaksi haittatapahtumaa raportoitiin, toinen oli influenssan tapaisia oireita rituksimabiannoksella 1,8 g ja toinen oli fataali hengityslama rituksimabiannoksella 2 g.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC02

Rituksimabi sitoutuu spesifisesti transmembraaniseen CD20-antigeeniin, joka on non-glykosyloitu fosfoproteiini. Tätä antigeenia esiintyy pre-B-soluissa ja kypsissä B-lymfosyyteissä. Yli 95 % B-solu non-Hodgkinin lymfoomista ilmaisee tätä antigeenia.

CD20:tä esiintyy normaaleissa ja maligneissa B-soluissa, mutta ei hematopoieettisissa kantasoluissa, pro-B-soluissa, normaaleissa plasmasoluissa eikä muussa terveessä kudoksessa. CD20-antigeeni ei internalisoidu vasta-aineen sitoutuessa eikä sitä irtoa solun pinnalta. CD20-antigeeni ei kierrä vapaana plasmassa, joten kilpailua vasta-ainesitoutumisesta ei esiinny.

Rituksimabin Fab-alayksikkö sitoutuu B-lymfosyytin CD20-antigeeniin ja Fc-alayksikkö voi aktivoida immuunijärjestelmän välittämänä B-solun tuhoutumisen. Mahdollisia efektorin välittämiä solun tuhoutumisen mekanismeja ovat $C1_q$-sitoutumisen laukaisema, komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), jota välittävät granulosyyttien, makrofagien ja NK-solujen pinnassa olevat Fcγ-reseptorit. Rituksimabin sitoutumisen B-lymfosyytin CD20-antigeeniin on myös osoitettu aiheuttavan ohjelmoitua solujen kuolemaa (apoptoosia).

Perifeeristen B-solujen määrät laskivat alle normaaliarvojen ensimmäisen MabThera-annoksen jälkeen. Pahanlaatuisten hematologisten tautien vuoksi hoidetuilla potilailla B-solujen palautuminen alkoi 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä ja yleensä arvot palasivat normaaleiksi 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaikka joillakin potilailla palautuminen voi kestää kauemmin (palautumisajan mediaani jopa 23 kuukautta hoidon aloituksesta). Nivelreumapotilailla perifeerisen veren B-solumäärä pieneni heti, kun potilaille oli annettu kaksi 1000 mg:n MabThera-infuusiota 14 vuorokauden välein. Perifeerisen veren B-solumäärä alkoi lisääntyä viikolla 24, ja merkkejä solupopulaation uusiutumisesta havaittiin suurimmalla osalla potilaista viikkoon 40 mennessä riippumatta siitä, annettiinko MabTheraa yksinään vai yhdessä metotreksaatin kanssa. Pienellä osalla potilaista oli pitkittynyt perifeerinen B-soluvaje, joka viimeisen MabThera-annoksen jälkeen kesti kaksi vuotta tai pitempään. Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla, perifeeristen B-solujen määrä laski tasolle < 10 solua/µl kahden kerran viikossa annetun rituksimabi-infuusion jälkeen (375 mg/m^2), ja useimmilla potilailla määrä pysyi tällä tasolla hoidosta seuraavat 6 kuukautta. Suurimalla osalla potilaista (81 %) havaittiin viitteitä B-solujen palautumisesta ja kun hoidon päättymisestä oli kulunut 12 kuukautta heiltä mitattiin arvoja, jotka olivat > 10 solua/µl. 18 kuukautta hoidon päättymisestä osuus oli kasvanut 87 %:iin.

Kliininen kokemus non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

Follikulaarinen lymfooma

Monoterapia

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta
Avaintutkimuksessa MabTheraa annettiin 375 mg/m^2 laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan 166 potilaalle, joilla oli uusiutunut tai solunsalpaajaresistentti, matala-asteinen tai follikulaarinen B-solu-NHL. Kokonaishoitovaste oli 48 % intent-to-treat (ITT) -ryhmässä (95 %:n luottamusväli 41–56 %), 6 %:lla potilaista saavutettiin täydellinen hoitovaste ja 42 %:lla osittainen hoitovaste. Hoitoon reagoivilla potilailla arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP) oli 13 kuukautta. Alaryhmäanalyysissä havaittiin, että kokonaishoitovasteluku oli suurempi potilailla, joilla oli IWF-luokituksen mukainen histologinen alatyyppi B, C tai D verrattuna alatyyppiin A (58 % vs. 12 %). Kokonaishoitovasteluku oli myös suurempi potilailla, joiden leesion suurin halkaisija oli alle 5 cm verrattuna potilaisiin, joilla halkaisija oli suurempi kuin 7 cm (53 % vs. 38 %) tai jos potilailla oli kemoterapiaan reagoiva relapsi verrattuna solunsalpaajaresistenttiin (= hoitovasteen kesto alle kolme kuukautta) relapsiin (50 % vs. 22 %). Kokonaishoitovaste potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu autologisella luuydinsiirrolla (ABMT), oli 78 %, kun taas potilailla, jotka eivät olleet saaneet luuydinsiirtoa, hoitovaste oli 43 %. Seuraavilla tekijöillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta (Fisherin testillä analysoituna) hoitovasteeseen MabTheralle: ikä, sukupuoli, lymfooman pahanlaatuisuusaste, alkudiagnoosi, suuri tautimassa / ei suurta tautimassaa, normaali tai korkea LDH tai ekstranodaalinen tauti. Hoitovastelukujen ja luuytimeen levinneen taudin välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio: hoitovasteen sai 40 % potilaista, joilla oli luuytimeen levinnyt tauti. Potilaista, joilla ei ollut luuytimeen levinnyttä tautia, hoitovasteen sai 59 % ($p = 0,0186$). Tätä tulosta ei tukenut asteittainen logistinen regressioanalyysi, jossa seuraavat tekijät havaittiin hoitovastetta ennustaviksi: histologinen tyyppi, lähtötilanteen bcl-2-positiivisuus, resistenssi viimeiselle edeltävälle solunsalpaajahoidolle ja suuri tautimassa.

Hoito kerran viikossa, yhteensä kahdeksan annosta
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 37:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 375 mg/m^2 MabTheraa laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä kahdeksan annosta. Kokonaishoitovaste oli 57 % (95 %:n luottamusväli 41–73 %, täydellinen hoitovaste 14 %, osittainen hoitovaste 43 %) ja arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 19,4 kuukautta (vaihteluväli 5,3–38,9 kk).

Hoito kerran viikossa, yhteensä neljä annosta, suuri tautimassa
Kolmessa tutkimuksessa 39 potilaalle annettiin 375 mg/m^2 MabTheraa laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Potilaat sairastivat uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, suuren tautimassan (yksittäisen leesion halkaisija ≥ 10 cm) matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa. Tässä yhdistetyssä aineistossa kokonaishoitovaste oli 36 % (95 %:n luottamusväli 21–51 %, täydellinen hoitovaste 3 %, osittainen hoitovaste 33 %) ja mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 9,6 kuukautta (vaihteluväli 4,5–26,8 kk).

Uusintahoito, annostus kerran viikossa, yhteensä neljä annosta
Monikeskustutkimuksessa, jossa oli vain yksi hoitohaara, 58:lle uusiutunutta tai solunsalpaajaresistenttiä, matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka olivat saaneet objektiivisen kliinisen hoitovasteen ensimmäiselle MabThera-hoitojaksolle, annettiin uudelleen 375 mg/m^2 MabTheraa laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa yhteensä neljä annosta. Kolme potilasta oli saanut jo kaksi MabThera-hoitojaksoa ennen tutkimukseen mukaantuloa, joten he saivat kolmannen hoitojakson tutkimuksen aikana. Kahta potilasta hoidettiin kaksi kertaa uudelleen tutkimuksen aikana. Tutkimuksen 60 uusintahoidon kokonaishoitovaste oli 38 % (95 %:n luottamusväli 26–51 %, täydellinen hoitovaste 10 %, osittainen hoitovaste 28 %) ja arvioitu mediaaniaika taudin etenemiseen hoitoon reagoivilla potilailla 17,8

kuukautta (vaihteluväli 5,4–26,6 kk). Tämä tulos kestää hyvin vertailun ensimmäiseen MabThera-hoitojaksoon, jolloin aika taudin etenemiseen oli 12,4 kuukautta.

Yhdistelmähoito solunsalpaajien kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 322 aikaisemmin hoitamatonta, follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisen ryhmän potilaille annettiin CVP-solunsalpaajahoitoa (syklofosfamidi 750 mg/m^2, vinkristiini 1,4 mg/m^2 aina 2 mg:n annokseen saakka päivänä 1 ja prednisolonia 40 mg/m^2/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan syklin ajan ja toisen ryhmän potilaille MabTheraa 375 mg/m^2 yhdistettynä CVP-hoitoon (R-CVP). MabThera annettiin jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Hoitoa sai kaikkiaan 321 potilasta, joilla teho voitiin arvioida (162 R-CVP-ryhmässä ja 159 CVP-ryhmässä). Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 53 kuukautta. Tutkimuksen primaarisella päätepisteellä (aika hoidon tehon menetykseen) mitattuna R-CVP-hoidolla saavutettiin merkittävä hyöty verrattuna CVP-hoitoon (27 kuukautta vs. 6,6 kuukautta, $p < 0,0001$, log-rank-testi). Kasvaimelle hoitovasteen (CR, CRu, PR) saaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ($p < 0,0001$, Chi-Square-testi) R-CVP-ryhmässä (80,9 %) verrattuna CVP-ryhmään (57,2 %). Verrattuna CVP-hoitoon R-CVP-hoito pidensi merkitsevästi aikaa taudin etenemiseen (33,6 kuukautta) tai kuolemaan (14,7 kuukautta), $p < 0,0001$, log-rank-testi. Hoitovasteen keston mediaani oli R-CVP-ryhmässä 37,7 kuukautta ja CVP-ryhmässä 13,5 kuukautta ($p < 0,0001$, log-rank-testi).

Hoitoryhmien välinen ero kokonaiselinajassa osoitti merkitsevän kliinisen eron ($p = 0,029$, keskuksen mukaan stratifioitu log-rank-testi): 53 kuukauden kohdalla eloonjäämisprosentti oli R-CVP-ryhmän potilailla 80,9 % ja CVP-ryhmän potilailla 71,1 %.

Tulokset kolmesta muusta satunnaistetusta tutkimuksesta, joissa MabTheraa käytettiin yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajien kanssa (CHOP, MCP, CHVP/interferoni-α), ovat myös osoittaneet vasteiden, aikaan sidonnaisten parametrien ja kokonaiselinajan merkittävää paranemista. Keskeiset tulokset kaikista neljästä tutkimuksesta on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8 Yhteenveto neljän faasin III satunnaistetun tutkimuksen keskeisistä tuloksista. Tutkimuksissa selvitettiin MabTherasta saatavaa hyötyä erilaisten solunsalpaajahoitojen kanssa follikulaarisessa lymfoomassa.

Tutkimus	Hoito, potilaiden määrä	Seuranta-ajan mediaani (kk)	Kokonais-hoitovaste (%)	Täydellinen hoitovaste (%)	Mediaani TTF/PFS/ EFS (kuukautta)	Kokonais eloon-jääminen (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Mediaani TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 kk kohdalla 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Mediaani TTF: 2,6 v Ei saavutettu p < 0,001	18 kk kohdalla 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Mediaani PFS: 28,8 Ei saavutettu p < 0,0001	48 kk kohdalla 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	Mediaani EFS: 36 Ei saavutettu p < 0,0001	42 kk kohdalla 84 91 p = 0,029

EFS – Tapahtumavapaa elinaika
TTP – Aika taudin etenemiseen tai kuolemaan
PFS – Taudin etenemisestä vapaa elinaika
TTF – Aika hoidon tehon menetykseen
Kokonaiseloonjääminen – eloonjääminen analysointihetkellä

Ylläpitohoito

Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma
Prospektiivisessa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa 1193 potilaalle, joilla oli aiemmin hoitamaton pitkälle edennyt follikulaarinen lymfooma, annettiin tutkijan valinnan mukaan induktiohoitona R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) tai R-FCM (n = 44). Hoitovasteen sai yhteensä 1078 potilasta, joista 1018 oli satunnaistettu MabThera-ylläpitohoitoryhmään (n = 505) tai seurantaryhmään (n = 513). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. MabThera-ylläpitohoidossa annettiin kertainfuusio MabTheraa annoksella 375 mg/m^2 joka toinen kuukausi, kunnes tauti eteni tai pisimmillään 2 vuoden ajan.

Ennalta määritelty primaarianalyysi tehtiin, kun seuranta-aika (mediaani) oli 25 kuukautta satunnaistamisesta. Siinä havaittiin, että ylläpitohoito MabTheralla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna seurantaryhmän potilaisiin, joilla oli aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma (taulukko 9).

Primaarianalyysissa osoitettiin MabTheran ylläpitohoidosta merkittävää hyötyä myös seuraavissa toissijaisissa päätetapahtumissa: tapahtumavapaa elinaika (EFS), aika seuraavaan lymfoomahoitoon (TNLT), aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (TNCT) ja kokonaishoitovaste (ORR) (taulukko 9).

Tiedot tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden pidennetystä seurannasta (seurannan keston mediaani 9 vuotta) vahvistivat MabThera-ylläpitohoidon pitkäaikaishyödyt seuraavien päätetapahtumien suhteen: taudin etenemisestä vapaa elinaika, tapahtumavapaa elinaika, aika seuraavaan lymfoomahoitoon ja aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (taulukko 9).

Taulukko 9 Yhteenveto MabThera-ylläpitohoidon vs. seurantaryhmän tehoa koskevista tuloksista tutkimussuunnitelmassa määritellyssä primaarianalyysissa ja 9 vuoden (mediaani) seurannan jälkeen (loppuanalyysi)

	Primaarianalyysi (seuranta-ajan mediaani 25 kuukautta)		**Loppuanalyysi (seuranta-ajan mediaani 9,0 vuotta)**	
	Seuranta N = 513	**MabThera N = 505**	**Seuranta N = 513**	**MabThera N = 505**
Primaarinen teho				
PFS (mediaani)	NR	NR	4,06 vuotta	10,49 vuotta
log-rank-testin p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
riskin vähenemä	50 %		39 %	
Sekundaarinen teho				
OS (mediaani)	NR	NR	NR	NR
log-rank-testin p-arvo	0,7246		0,7948	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riskin vähenemä	11 %		-6 %	
EFS (mediaani)	38 kuukautta	NR	4,04 vuotta	9,25 vuotta
log-rank-testin p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riskin vähenemä	46 %		36 %	
TNLT (mediaani)	NR	NR	6,11 vuotta	NR
log-rank-testin p-arvo	0,0003		< 0,0001	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riskin vähenemä	39 %		34 %	
TNCT (mediaani)	NR	NR	9,32 vuotta	NR
log-rank-testin p-arvo	0,0011		0,0004	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riskin vähenemä	40 %		39 %	
ORR*	55 %	74 %	61 %	79 %
khiin neliö -testillä todettu p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
kerroinsuhde (95 %:n vaihteluväli)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Täydellisen vasteen osuus (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	67 %
khiin neliö -testillä todettu p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
kerroinsuhde (95 %:n vaihteluväli)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* ylläpitohoidon/seurannan päättyessä; loppuanalyysin tulokset perustuvat 73 kuukauden seuranta-aikaan (mediaani).
NR: ei saavutettu kliinisen tiedonkeruun katkaisuajankohtana (not reached at time of clinical cut off), TNCT: aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (time to next chemotherapy treatment); TNLT: aika seuraavaan lymfoomahoitoon (time to next anti lymphoma treatment).

MabThera-ylläpitohoidon hyöty osoitettiin kaikissa tutkituissa ennalta määritellyissä alaryhmissä: sukupuoli (mies, nainen), ikä (< 60 vuotta, >= 60 vuotta), FLIPI-pisteet (<= 1, 2 tai >= 3), induktiohoito (R-CHOP, R-CVP tai R-FCM) riippumatta induktiohoidon hoitovasteen laadusta (CR, CRu tai PR). Ylläpitohoidon hyötyä selvittävissä eksploratiivisissä analyyseissä havaittiin, että iäkkäillä potilailla (> 70-vuotiaat) hyöty ei ollut yhtä selkeä, otanta oli kuitenkin pieni.

Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Prospektiivisessa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa satunnaistettiin 465 uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta saamaan ensimmäisessä vaiheessa induktiohoitoa joko CHOP-yhdistelmällä (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni; n = 231) tai MabTheran ja CHOP-hoidon yhdistelmällä (R-CHOP, n = 234). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. Kaikkiaan 334 potilasta, jotka saivat täydellisen tai osittaisen remission induktiohoidon jälkeen, satunnaistettiin toisessa vaiheessa saamaan joko MabThera-ylläpitohoitoa (n = 167) tai seurantaan (n = 167). MabThera-ylläpitohoidossa annettiin kertainfuusio MabTheraa annoksella 375 mg/m^2 joka 3. kuukausi, kunnes tauti eteni tai pisimmillään 2 vuoden ajan.

Lopullisessa tehoa koskevassa analyysissa olivat mukana kaikki potilaat, jotka oli satunnaistettu tutkimuksen molemmissa vaiheissa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 31 kuukautta havaittiin, että ennuste parani merkitsevästi uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka oli induktiovaiheessa satunnaistettu saamaan R-CHOP-hoitoa verrattuna CHOP-hoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 10).

Taulukko 10 Induktiovaihe: yhteenveto CHOP- ja R-CHOP-hoitojen tehoa koskevista tuloksista (seuranta-ajan mediaani 31 kuukautta)

	CHOP	**R-CHOP**	**p-arvo**	**Riskin väheneminen[1)]**
Primaariset tehomuuttujat				
ORR[2)]	74 %	87 %	0,0003	NA
CR[2)]	16 %	29 %	0,0005	NA
PR[2)]	58 %	58 %	0,9449	NA

[1)] Estimaatit laskettiin riskisuhteina (hazard ratio)
[2)] Viimeinen tutkijan arvioima hoitovaste kasvaimeen. ”Primaarinen” tilastotesti ”hoitovasteen” mittaamiseen oli trenditesti (CR vs. PR vs. ei hoitovastetta, p < 0.0001).
Lyhenteet: NA, tietoa ei käytettävissä (not available); ORR, kokonaishoitovaste (overall response rate); CR, täydellinen hoitovaste (complete response); PR, osittainen hoitovaste (partial response)

Tutkimuksen ylläpitovaiheeseen satunnaistettujen potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta ajankohdasta, jolloin ylläpitohoitoon satunnaistaminen tapahtui. Ylläpitohoito MabTheralla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna pelkkään seurantaan (p < 0,0001, log-rank-testi). Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) tarkoittaa aikaa ylläpitohoitoon satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen, taudin etenemiseen tai kuolemaan. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 42,2 kuukautta MabThera-ylläpitohoitoa saaneilla potilailla ja 14,3 kuukautta pelkässä seurannassa olleilla. Coxin regressioanalyysi osoitti, että etenevän taudin tai kuoleman riski pieneni 61 % MabThera-ylläpitohoitoa saaneilla potilailla verrattuna seurantaryhmään (95 %:n luottamusväli 45–72 %). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna niiden potilaiden osuus, jolla tauti ei edennyt, oli 78 % MabThera-ylläpitohoitoryhmässä ja 57 % seurantaryhmässä 12 kuukauden kohdalla. Kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi vahvisti, että MabThera-ylläpitohoidolla saavutettiin merkitsevä hyöty verrattuna potilaisiin, jotka olivat pelkässä seurannassa (p = 0,0039, log-rank-testi). MabThera-ylläpitohoito pienensi kuoleman riskiä 56 % (95 %:n luottamusväli 22–75 %).

Taulukko 11 Ylläpitovaihe: Yhteenveto MabThera-hoidon ja pelkän seurannan tehoa koskevista tuloksista (seuranta-ajan mediaani 28 kuukautta)

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	Seuranta (N = 167)	MabThera (N = 167)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	*14,3*	*42,2*	*< 0,0001*	*61 %*
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	*NR*	*NR*	*0,0039*	*56 %*
Aika ennen uuden lymfoomahoidon aloittamista	*20,1*	*38,8*	*< 0,0001*	*50 %*
Taudista vapaa elinaika (DFS[a])	*16,5*	*53,7*	*0,0003*	*67 %*
Alaryhmäanalyysi				
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)				
CHOP	*11,6*	*37,5*	*< 0,0001*	*71 %*
R-CHOP	*22,1*	*51,9*	*0,0071*	*46 %*
Täydellinen hoitovaste	*14,3*	*52,8*	*0,0008*	*64 %*
Osittainen hoitovaste	*14,3*	*37,8*	*< 0,0001*	*54 %*
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)				
CHOP	*NR*	*NR*	*0,0348*	*55 %*
R-CHOP	*NR*	*NR*	*0,0482*	*56 %*

NR: ei saavutettu; [a]: koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita potilaita

MabThera-ylläpitohoidon suotuisa vaikutus varmistui kaikissa analysoiduissa alaryhmissä riippumatta induktiohoidosta (CHOP tai R-CHOP) tai induktiohoidon hoitovasteen laadusta (täydellinen tai osittainen hoitovaste) (taulukko 11). MabThera-ylläpitohoito pidensi merkitsevästi taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaania potilailla, jotka vastasivat CHOP-induktiohoitoon (mediaani PFS 37,5 kk vs. 11,6 kk, p < 0,0001) sekä potilailla, jotka vastasivat R-CHOP-induktiohoitoon (mediaani PFS 51,9 kk vs. 22,1 kk, p = 0,0071). Vaikka alaryhmät olivat pieniä, MabThera-ylläpitohoito toi merkitsevää hyötyä kokonaiseloonjäämisajassa mitattuna sekä CHOP-hoitoon että R-CHOP-hoitoon vastaaville potilaille. Tämän havainnon varmistamiseksi tarvitaan pidempi seuranta-aika.

Aikuisten diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 399:lle aikaisemmin hoitamattomalle, iäkkäälle potilaalle (ikä 60–80 vuotta), joilla oli diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, annettiin standardi-CHOP-hoitoa (syklofosfamidi 750 mg/m^2, doksorubisiini 50 mg/m^2, vinkristiini 1,4 mg/m^2 aina 2 mg:n annokseen saakka päivänä 1 ja prednisoloni 40 mg/m^2/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan hoitosyklin ajan tai MabTheraa 375 mg/m^2 ja CHOP-hoitoa (R-CHOP). MabThera annettiin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Tehoa koskevassa loppuanalyysissä olivat mukana kaikki satunnaistetusti eri ryhmiin jaetut potilaat (197 CHOP- ja 202 R-CHOP-ryhmässä). Seuranta-ajan keston mediaani oli noin 31 kuukautta. Potilaat oli jaettu eri hoitoa saaviin ryhmiin tasapuolisesti ottaen huomioon lähtötilanteen sairauden ominaisuudet ja aste. Loppuanalyysi vahvisti, että R-CHOP-hoito pidensi kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi tapahtumista vapaata aikaa (primaarinen tehoa osoittava parametri; tapahtumia olivat kuolema, taudin uusiutuminen, lymfooman eteneminen tai uuden lymfoomahoidon aloittaminen) (p = 0,0001). Tapahtumista vapaan ajan Kaplan-Meier-estimaatti (mediaani) oli 35 kuukautta R-CHOP-ryhmässä ja 13 kuukautta CHOP-haarassa vastaten riskin vähenemistä 41 %:lla. Kokonaiseloonjäämisajan 24 kuukauden estimaatti oli 68,2 % R-CHOP-ryhmässä ja 57,4 % CHOP-

haarassa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 60 kuukautta, suoritettiin seuraava kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi, joka vahvisti R-CHOP-hoidon paremmuuden verrattuna CHOP-hoitoon (p = 0,0071): riski väheni 32 %.

Sekundaariset parametrit (hoitovaste, taudin etenemisestä vapaa aika, taudista vapaa aika, hoitovasteen kesto) vahvistivat R-CHOP-hoidon vaikutuksen verrattuna CHOP-hoitoon. Täydellinen hoitovaste kahdeksan syklin jälkeen oli 76,2 % R-CHOP-haarassa ja 62,4 % CHOP-haarassa (p = 0,0028). Taudin etenemisen riski väheni 46 % ja taudin uusiutumisen riski 51 %.
Kaikissa potilaiden alaryhmissä (sukupuoli, ikä, iän huomioon ottava IPI eli International NHL Prognostic Index, Ann Arborin luokitus, ECOG, β_2-mikroglobuliini, LDH, albumiini, B-oireet, suuri tautimassa, ekstranodaalinen tauti, luuytimeen levinnyt tauti) tapahtumista vapaan ajan ja kokonaiseloonjäämisajan riskisuhteet (R-CHOP verrattuna CHOP:iin) olivat vastaavasti alle 0,83 ja 0,95. R-CHOP-hoito hyödytti sekä korkean että matalan riskin potilaita käytettäessä iän huomioon ottavaa IPI-systeemiä.

Kliiniset laboratoriolöydökset

Humaani anti-hiiri (HAMA) -vastetta ei löytynyt 67 potilaalta, joilta HAMA tutkittiin. Lääkevasta-aine (ADA) -vaste oli positiivinen neljällä potilaalla (1,1 %) 356 tutkitusta.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Kahdessa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 817 aikaisemmin hoitamatonta KLL-potilasta ja 552 uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko FC-solunsalpaajahoitoa (fludarabiinia 25 mg/m^2, syklofosfamidia 250 mg/m^2, päivinä 1–3) joka neljäs viikko kuuden syklin ajan tai MabTheraa yhdistettynä FC-solunsalpaajahoitoon (R-FC). MabTheraa annettiin annostuksella 375 mg/m^2 ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä ennen solunsalpaajahoitoa ja annostuksella 500 mg/m^2 seuraavien hoitosyklien ensimmäisenä päivänä. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heitä oli aikaisemmin hoidettu monoklonaalisella vasta-aineella tai jos heidän sairautensa ei ollut reagoinut (määritellään osittaisen vasteen puuttumisena vähintään 6 kk:n ajan) fludarabiinille tai jollekin muulle nukleosidianalogille. Tehon selvittämiseksi analysoitiin ensilinjan tutkimuksesta yhteensä 810 potilaan (403 R-FC, 407 FC) tiedot (taulukot 12a ja 12b) ja uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksesta 552 potilaan (276 R-FC, 276 FC) tiedot (taulukko 13).

Ensilinjan tutkimuksessa, jossa mediaaniseuranta-aika oli 48,1 kuukautta, mediaani PFS oli 55 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 33 kuukautta FC-ryhmässä (p < 0,0001, log-rank-testi). Tulokset kokonaiselinajan analyysistä osoittivat R-FC-hoidon merkitsevää etua verrattuna pelkkään FC-hoitoon (p = 0,0319, log-rank-testi) (taulukko 12a). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin tasaisesti useimmissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan (Binet luokat A-C) (taulukko 12b).

Taulukko 12a Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito
Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: MabThera + FC vs. pelkkä FC - seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,0319	27 %
Tapahtumavapaa elinaika	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-vaste	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Vasteen kesto*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Aika ennen uuden hoidon aloittamista	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla. NR (not reached): ei saavutettu; n.a. ei käytettävissä
* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR).
** Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Taulukko 12b Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito
Riskisuhde taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (PFS) Binet-vaiheessa (ITT) - seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta

Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	Potilasmäärä		Riskisuhde (hazard ratio, (95% luottamusväli)	P-arvo (ei säädetty Wald testi)
	FC	R-FC		
Binet-vaihe A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet-vaihe B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet-vaihe C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

Uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa taudin etenemisestä vapaan elinajan (ensisijainen päätetapahtuma) mediaani oli 30,6 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 20,6 kuukautta FC-ryhmässä (p = 0,0002, log-rank-testi). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin lähes kaikissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan. R-FC-haarasta raportoitiin vähäistä, mutta ei merkittävää parannusta kokonaiselinajassa FC-haaraan verrattuna.

Taulukko 13 Uusiutuneen/refraktorisen kroonisen lymfaattisen leukemian hoito - yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: MabThera + FC vs. pelkkä FC (seuranta-ajan mediaani 25,3 kuukautta)

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	*20,6*	*30,6*	*0,0002*	*35 %*
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	*51,9*	*NR*	*0,2874*	*17 %*
Tapahtumavapaa elinaika	*19,3*	*28,7*	*0,0002*	*36 %*
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	*58,0 %*	*69,9 %*	*0,0034*	*n.a.*
CR-vaste	*13,0 %*	*24,3 %*	*0,0007*	*n.a.*
*Vasteen kesto**	*27,6*	*39,6*	*0,0252*	*31 %*
*Taudista vapaa elinaika (DFS)***	*42,2*	*39,6*	*0,8842*	*-6 %*
Aika ennen uuden KLL-hoidon aloittamista	*34,2*	*NR*	*0,0024*	*35 %*

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla.
* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR). NR (not reached): ei saavutettu n.a. ei käytettävissä
** Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Tulokset lisätutkimuksista, joissa MabTheraa käytettiin yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (mukaan lukien CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiini ja kladribiini) aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, ovat myös osoittaneet korkeita kokonaisvasteita ja etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua, vaikkakin toksisuus hieman lisääntyi (erityisesti myelotoksisuus). Nämä tutkimukset tukevat MabTheran käyttöä yhdessä minkä tahansa solunsalpaajan kanssa. Tutkimustulokset 180 potilaasta osoittavat, että aikaisemmasta MabThera-hoidosta on kliinistä hyötyä (mukaan lukien CR) ja ne tukevat MabTheran uusintahoitoa.

Pediatriset potilaat
Avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa tutkittiin LMB-solunsalpaajahoitoa (Lymphome Malin B, eli kortikosteroidit, vinkristiini, syklofosfamidi, metotreksaatti suurina annoksina, sytarabiini, doksorubisiini, etoposidi ja selkäydinnesteeseen annettava kolmoislääkehoito [metotreksaatti/sytarabiini/kortikosteroidi]) yksinään ja yhdistelmänä MabTheran kanssa pediatrisilla potilailla, jotka sairastivat aiemmin hoitamatonta pitkälle edennyttä CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa. Pitkälle edenneeksi levinneisyysasteeksi määriteltiin III levinneisyysaste sekä kohonnut laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) (”B-high”) (LDH > kaksinkertainen laitoskohtaiseen aikuisten normaaliarvojen ylärajaan nähden [> N x 2]) tai mikä tahansa IV levinneisyysaste tai Burkittin leukemia. Potilaat satunnaistettiin joko LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan tai saamaan kuusi MabThera-infuusiota laskimoon annoksina 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella yhdistelmänä LMB-solunsalpaajahoito-ohjelman kanssa (kaksi infuusiota kummassakin kahdesta induktiojaksosta ja yksi infuusio kummassakin kahdesta konsolidaatiojaksosta) LMB-hoito-ohjelman mukaisesti. Tehoa koskeviin analyyseihin otettiin mukaan yhteensä 328 satunnaistettua potilasta, joista yksi alle 3-vuotias potilas sai MabTheraa yhdessä LMB-solunsalpaajahoidon kanssa.

Lähtötilanteen ominaisuudet olivat näissä kahdessa hoitohaarassa eli LMB-hoidossa (LMB-solunsalpaajahoito-ohjelma) ja R-LMB-hoidossa (LMB-solunsalpaajahoito-ohjelma ja MabThera) hyvin tasapainossa. Potilaiden iän mediaani oli LMB-haarassa 7 vuotta ja R-LMB-haarassa 8 vuotta.

Noin puolet potilaista oli ryhmässä B (LMB-haarassa 50,6 % ja R-LMB-haarassa 49,4 %), kummassakin hoitohaarassa 39,6 % oli ryhmässä C1, ja LMB-haarassa 9,8 % ja R-LMB-haarassa 11,0 % oli ryhmässä C3. Murphyn levinneisyysasteiden perusteella useimpien potilaiden taudin levinneisyysaste oli joko Burkittin lymfooman III levinneisyysaste (LMB-haarassa 45,7 % ja R-LMB-haarassa 43,3 %) tai ei keskushermostoon levinnyt Burkittin leukemia (LMB-haarassa 21,3 % ja R-LMB-haarassa 24,4 %). Alle puolella potilaista (kummassakin hoitohaarassa 45,1 %) tauti oli levinnyt luuytimeen, ja valtaosalla potilaista (LMB-haarassa 72,6 % ja R-LMB-haarassa 73,2 %) tauti ei ollut levinnyt keskushermostoon. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elinaika, jossa tapahtumaksi määriteltiin jonkin seuraavista ilmeneminen: taudin eteneminen, relapsi, uusi syöpä, kuolema mistä tahansa syystä tai vasteen puuttuminen, joka osoitetaan toteamalla jäännöstautina elinkykyisiä soluja toisen CYVE-hoitojakson jälkeen. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiseloonjäämisaika ja täydellinen remissio.

Noin 1 vuoden (mediaani) seurannan jälkeen tehdyssä ennalta määritellyssä välianalyysissa havaittiin ensisijaisen päätetapahtuman eli tapahtumavapaan elinajan pidentyneen oleellisesti, ja 1 vuoden estimaatit olivat R-LMB-haarassa 94,2 % (95 %:n luottamusväli 88,5–97,2 %) vs. LMB-haarassa 81,5 % (95 %:n luottamusväli 73,0–87,8 %), ja korjattu Coxin riskisuhde 0,33 (95 %:n luottamusväli 0,14–0,79). Riippumattoman seurantaryhmän (independent data monitoring committee) tämän tuloksen perusteella antaman suosituksen mukaisesti satunnaistaminen keskeytettiin, ja LMB-haaran potilaille sallittiin MabThera-hoito.

Ensisijaiset tehon analyysit tehtiin 328 satunnaistetusta potilaasta, joiden seuranta-ajan mediaani oli 3,1 vuotta. Tulokset kuvataan taulukossa 14.

Taulukko 14 Tiivistelmä ensisijaisista tehon tuloksista (ITT-potilasjoukko)

Analyysi	**LMB (N = 164)**	**R-LMB (N = 164)**
Tapahtumavapaa elinaika	28 tapahtumaa	10 tapahtumaa
	Yksitahoisen log-rank-testin p-arvo 0,0006	
	Korjattu Coxin riskisuhde (HR) 0,32 (90 %:n luottamusväli: 0,17, 0,58)	
3 vuoden tapahtumavapaata elinaikaa kuvaavat luvut	82,3 % (95 %:n luottamusväli: 75,7 %, 87,5 %)	93,9 % (95 %:n luottamusväli: 89,1 %, 96,7 %)
Kokonaiseloonjäämisaika	20 kuolemaa	8 kuolemaa
	Yksitahoisen log-rank-testin p-arvo 0,0061	
	Korjattu Coxin mallin riskisuhde (HR) 0,36 (95 %:n luottamusväli: 0,16; 0,81)	
3 vuoden kokonaiseloonjäämisaikaa kuvaavat luvut	87,3 % (95 %:n luottamusväli: 81,2 %, 91,6 %)	95,1 % (95 %:n luottamusväli: 90,5 %, 97,5 %)
CR-vaste	93,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,2 %; 97,0 %)	94,0 % (95 %:n luottamusväli: 88,8 %, 97,2 %)

Ensisijainen tehon analyysi osoitti, että MabThera-valmisteen lisäämisellä LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan saatiin tapahtumavapaan elinajan suhteen hyöty pelkkään LMB-solunsalpaajahoito-ohjelmaan verrattuna, sillä kansallisen ryhmän, histologian ja hoitoryhmän perusteella korjatusta Coxin regressioanalyysista saatu tapahtumavapaan elinajan riskisuhde (HR) oli 0,32 (90 %:n luottamusväli 0,17–0,58). Sen sjiaan kahden hoitohaaran välillä ei havaittu merkittävää eroa kliinisen vasteen (CR) saavuttaneiden potilaiden lukumäärässä. MabThera-hoidon lisäämisestä LMB-

solunsalpaajahoito-ohjelmaan osoitettiin hyötyä myös toissijaisen päätetapahtuman eli kokonaiseloonjäämisajan suhteen, ja kokonaiseloonjäämisajan riskisuhde (HR) oli 0,36 (95 %:n luottamusväli 0,16–0,81).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset MabTheran käytöstä follikulaarisen lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä sekä vastasyntyneiden ja < 6 kuukauden ikäisten pediatristen potilaiden CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Kliiniset kokemukset nivelreuman hoidosta

MabTheran teho ja turvallisuus potilailla, joilla on riittämätön hoitovaste TNF-estäjille, osoitettiin nivelreuman tunnusmerkkien ja oireiden lievittämisessä yhdessä keskeisessä satunnaistetussa kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1).

Tutkimuksessa 1 evaluoitiin 517 potilasta, joiden aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta, tai potilaat eivät olleet sietäneet hoitoa. Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma. MabTheraa annettiin kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon 15 vuorokauden välein. Potilaat saivat metotreksaattiin yhdistettynä laskimonsisäisesti kaksi 1000 mg:n MabThera-infuusiota tai plaseboa. Kaikki potilaat saivat samanaikaisesti prednisonia suun kautta 60 mg 2.−7. päivänä ja 30 mg 8.–14. päivänä ensimmäisen infuusion jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin ACR20-vaste viikkoon 24 mennessä. Potilaiden seuranta jatkui viikon 24 jälkeen pitkäaikaisten hoitovasteiden arvioimiseksi, muun muassa radiologinen arviointi tehtiin viikoilla 56 ja 104. Tänä aikana 81 % plaseboryhmän potilaista sai MabTheraa viikoilla 24–56 avoimessa jatkotutkimuksessa.

Ensisijaiset päätetapahtumat saavutettiin MabThera-tutkimuksissa tuoretta nivelreumaa sairastavilla potilailla (metotreksaatilla aiemmin hoitamattomat tai metotreksaatille riittämättömän vasteen saaneet potilaat, jotka eivät vielä olleet saaneet TNF-alfa estäjiä). MabTheralla ei ole indikaatiota näille potilaille, koska turvallisuustiedot MabTheran pitkäaikaishoidosta ovat riittämättömät, erityisesti kiinteiden kasvainten ja PML:n muodostumista koskevaa riskiä ei ole selvitetty.

Taudin aktiivisuuteen perustuvat tulokset
MabThera yhdessä metotreksaatin kanssa nosti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joiden ACR-pistearvo parani vähintään 20 % pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin verrattuna (taulukko 15). Kaikissa kehittämistutkimuksissa hoidon hyöty oli sama riippumatta potilaiden iästä, sukupuolesta, ihon pinta-alasta, etnisestä taustasta, aikaisempien hoitojen lukumäärästä tai taudin tilasta.

Kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevää paranemista todettiin myös kaikissa yksittäisissä ACR-vasteen osatekijöissä [(aristavien ja turvonneiden nivelten määrä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyindeksi (HAQ), kipuarvio ja CRP-arvo (mg/dl)].

Taulukko 15 Kliininen vaste ensisijaisen päätetapahtuman kohdalla tutkimuksessa 1 (ITT-populaatio)

	Tulos†	Plasebo + MTX	MabThera + MTX (2 x 1000 mg)
Tutkimus 1		N = 201	N = 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18 %) 11 (5 %) 3 (1 %)	153 (51 %)*** 80 (27 %)*** 37 (12 %)***1
	EULAR-vaste (hyvä/kohtalainen)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	DAS-arvon keskimääräinen muutos	-0,34	-1,83***

† Tulos viikolla 24
Ensisijaisessa päätepisteessä merkitsevä muutos verrattuna yhdistelmään plasebo + metotreksaatti:***p ≤ 0,0001

Taudin aktiivisuutta mittaava indeksi (DAS28) laski merkitsevästi enemmän MabThera- ja metotreksaattihoitoa saaneilla potilailla kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (taulukko 15). Vastaavasti kaikissa tutkimuksissa hyvä tai kohtalainen European League Against Rheumatism (EULAR) -vaste saavutettiin merkitsevästi useammalla MabThera- ja metotreksaattihoitoa saaneella potilaalla kuin pelkkää metotreksaattia saaneella potilaalla (taulukko 15).

Radiologinen vaste
Rakenteellinen nivelvaurio arvioitiin radiologisesti, ja muutos ilmaistiin käyttämällä modifioitua Sharpin kokonaispistearvoa, eroosiota ja nivelraon kaventumista.

Tutkimukseen 1 osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta. MabTheran ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla havaittiin radiologisesti viikolla 56 merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla. Alun perin pelkkää metotreksaattia saaneista potilaista 81 % sai myös MabTheraa joko rescue-hoitona viikoilla 16–24 tai jatkotutkimuksessa, kuitenkin ennen viikkoa 56. Alun perin MabTheraa ja metotreksaattia saaneessa ryhmässä oli suurempi osuus potilaita, joilla ei todettu erosiivista etenemistä 56 viikon aikana (taulukko 16).

Taulukko 16 Yhden vuoden radiologiset tulokset (mITT-populaatio)

	Plasebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Tutkimus 1	(n = 184)	(n = 273)
Keskimääräinen muutos lähtötasosta:		
Modifioitu Sharpin kokonaispistearvo	2,30	1,01*
Nivelten eroosio	1,32	0,60*
Nivelraon kaventuminen	0,98	0,41**
Potilaat, joilla ei todettu radiologista muutosta	46 %	53 %, NS
Potilaat, joilla ei todettu erosiivista muutosta	52 %	60 %*, NS

150 potilasta, jotka alun perin randomoitiin saamaan plaseboa + MTX tutkimuksessa 1, sai vuoden aikana vähintään yhden hoitojakson MabThera + MTX
* p < 0,05, ** p < 0,001. NS (non significant) = ei-merkitsevä

Nivelvaurioiden etenemisen estämistä on havaittu myös pitkäaikaisesti. Radiologinen analyysi kahden vuoden kohdalla tutkimuksessa 1 osoitti merkitsevää vähenemistä nivelvaurioiden etenemisessä potilailla, jotka olivat saaneet MabTheraa yhdistettynä metotreksaattiin verrattuna pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin. Merkitsevästi suuremmalla osalla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista nivelvauriot eivät edenneet kahden vuoden jakson aikana.

Tulokset fyysisessä toimintakyvyssä ja elämänlaadussa
MabTheraa saaneilla potilailla todettiin merkittävää parantumista toimintakykyä mittaavassa indeksissä (HAQ-DI) ja väsymystä mittaavissa FACIT-F-pisteissä pelkkää metotreksaattia saaneisiin potilaisiin verrattuna. Myös niiden MabTheraa saaneiden potilaiden osuus, joilla havaittiin pienin kliinisesti merkittävä muutos (MCID = minimal clinically important difference) HAQ-DI-indeksissä (yksittäinen kokonaispistearvo pieneni > 0,22), oli suurempi kuin pelkkää metotreksaattia saaneiden ryhmässä (taulukko 17).

Terveyteen liittyvässä elämänlaadussa osoitettiin myös merkittävää parannusta käyttäen SF-36-asteikon sekä fyysistä (PHS) että psyykkistä (MHS) terveydentilaa mittaavia osa-alueita. Lisäksi merkitsevästi suurempi osuus potilaista saavutti MCID-arvoja näissä mittauksissa (taulukko 17).

Taulukko 17 Fyysistä toimintakykyä ja elämänlaatua mittaavat tulokset viikolla 24 tutkimuksessa 1

Tulos†	Plasebo+MTX	MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)*
	n = 201	n = 298
Keskimääräinen muutos HAQ-DI-indeksissä	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Keskimääräinen muutos FACIT-F-pisteissä	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Keskimääräinen muutos SF-36 PHS-asteikossa	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Keskimääräinen muutos SF-36 MHS-asteikossa	1,3	4,7**
% SF-36 PHS MCID	20 %	38 %*

† Tulos viikolla 24
Ensisijaisessa päätepisteessä merkitsevä muutos verrattuna plaseboon:* $p < 0,05$, **$p < 0,001$, ***$p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI ≥0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Teho autovasta-aine (RF ja/tai anti-CCP) -seropositiivisilla potilailla
Autovasta-aineiden RF (reumafaktori) ja/tai anti-CCP:tä (syklisten sitrullinoituneiden peptidien vasta-aine) suhteen seropositiiviset potilaat saivat paremman vasteen MabTheralla yhdessä metotreksaatin kanssa kuin seronegatiiviset potilaat.

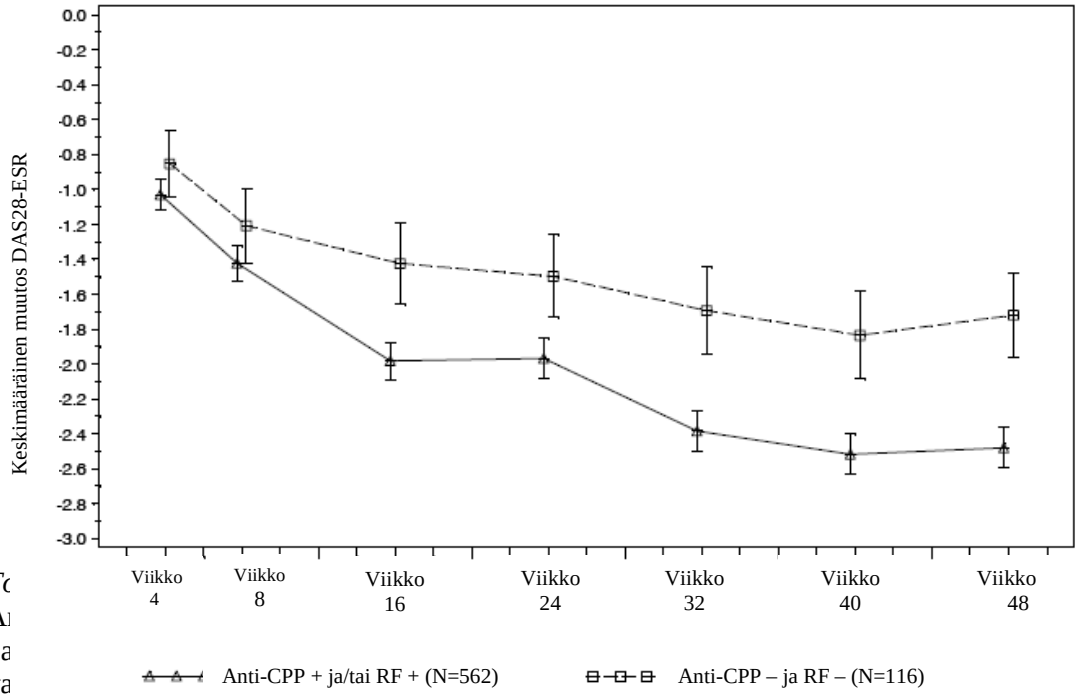
MabThera-hoidon tehoa analysoitiin potilaiden lähtötilanteen autovasta-ainestatuksen perusteella. Viikon 24 kohdalla havaittiin, että hoidon alussa reumafaktori- ja/tai anti-CCP-seropositiivisilla potilailla oli huomattavasti suuremmat mahdollisuudet saavuttaa ACR20- ja ACR50-vasteita verrattuna seronegatiivisiin potilaisiin ($p = 0,0312$ ja $p = 0,0096$) (taulukko 18). Nämä löydökset toistuivat viikolla 48, jolloin autovasta-aineille positiivisilla potilailla todettiin olevan huomattavasti suurempi todennäköisyys saavuttaa myös ACR70-vaste. Viikolla 48, seropositiivisilla potilailla oli 2−3 kertaa suurempi todennäköisyys saavuttaa ACR-vasteita verrattuna seronegatiivisiin potilaisiin. Myös DAS28-ESR-arvo laski merkitsevästi enemmän seropositiivisilla potilailla verrattuna seronegatiivisiin potilaisiin (kuva 1).

Taulukko 18 Yhteenveto tehosta lähtötilanteen autovasta-ainestatuksen perusteella

	Viikko 24		Viikko 48	
	Seropositiivinen (n = 514)	**Seronegatiivinen (n = 106)**	**Seropositiivinen (n = 506)**	**Seronegatiivinen (n = 101)**
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR-vaste (%)	74,8*	62,9	84,3*	723
Keskimääräinen muutos DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

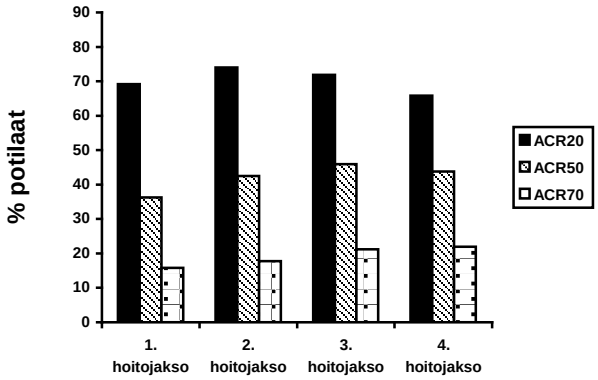
Merkitsevät tasot määriteltiin seuraavasti ** p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001.*

Kuva 1: DAS28-ESR-arvon muutos lähtötilanteesta autovasta-ainestatuksen perusteella



To
A
pa EULAR-
va
parannusta fyysise in arvioitaessa tuloksia sekä HAQ-DI-indeksin että HAQ-DI MCID-arvojen avulla.

Kuva 2: Neljän hoitojakson ACR-vasteet (24 viikkoa jokaisen hoitokerran jälkeen/potilas/käynti) potilailla, joilla riittämätön vaste TNF-estäjille (N = 146)



Kliiniset laboratoriolöydökset

Lääkevasta-aineita (ADA), todettiin MabThera-hoidon jälkeen yhteensä 392 potilaalla (12,7 %) 3095 nivelreumapotilaasta. ADA-vasta-aineiden ilmenemiseen ei liittynyt kliinisen tilan heikkenemistä, eikä myöhempien infuusioiden aiheuttamien reaktioiden havaittu lisääntyneen suurimmalla osalla näistä potilaista. ADA-vasta-aineisiin saattaa liittyä infuusio- tai allergiareaktioiden pahenemista myöhempien hoitojaksojen toisen infuusion jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset MabTheran käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa nivelreumassa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Kliininen kokemus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin yhteydessä

Remission induktio aikuisilla
GPA/MPA-tutkimuksessa 1 yhteensä 197 vähintään 15-vuotiasta potilasta, jotka sairastivat vaikea-asteista, aktiivista granulomatoottista polyangiittia (75 %) ja mikroskooppista polyangiittia (24 %), otettiin mukaan ja sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin vaikuttavaa vertailuainetta ja jossa selvitettiin valmisteen vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko suun kautta päivittäin syklofosfamidia (2 mg/kg/vrk) 3–6 kuukauden ajan tai MabThera-valmistetta (375 mg/m^2) kerran viikossa 4 viikon ajan. Kaikki syklofosfamidiryhmän potilaat saivat seurannan aikana atsatiopriinia ylläpitohoitona. Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat pulssihoitona laskimoon (i.v.) 1000 mg metyyliprednisolonia (tai vastaavan annoksen muuta glukokortikoidia) vuorokaudessa 1–3 päivän ajan, minkä jälkeen he saivat suun kautta prednisonia (1 mg/kg/vrk, enintään 80 mg/vrk). Prednisonihoidon vähitellen toteutettavan lopettamisen tuli päättyä 6. kuukauteen mennessä hoidon aloittamisesta.

Ensisijainen hoitotuloksen mittari oli täydellisen remission saavuttaminen hoitokuukautena 6, mikä määriteltiin sairauden aktiivisuuspisteinä (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) 0 ja sillä, ettei potilas käyttänyt glukokortikoidihoitoa. Hoitojen välisen eron ennalta määritelty vertailukelpoisuuden marginaali (non-inferiority margin) oli 20 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että MabThera oli täydellisen remission suhteen vertailukelpoinen syklofosfamidin kanssa hoitokuukautena 6 (taulukko 19).

Teho havaittiin sekä äskettäin diagnosoiduilla potilailla että potilailla, joiden tauti oli relapsoitunut (taulukko 20).

Taulukko 19 Täydellisen remission saavuttaneiden aikuispotilaiden prosenttiosuus hoitokuukautena 6 (Intent-to-Treat-potilaat*)

	MabThera (n = 99)	**Syklofosfamidi (n = 98)**	**Hoitojen ero (MabThera-syklofosfamidi)**
Prosenttiosuus	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 %[b] CI (-3,2 %, 24,3 %)[a]
– CI = luottamusväli (confidence interval).			

–	* Huonoimman tapauksen paikkaus
[a] Vertailukelpoisuus osoitettiin, koska alempi tulos (-3,2 %) oli suurempi kuin ennalta määritetty vertailukelpoisuuden marginaali (-20 %).	
[b] 95,1 %:n luottamusväli kuvastaa tehon lisätulosta 0,001 alfa, mikä vastaa välianalyysia.	

Taulukko 20 Täydellinen remissio hoitokuukautena 6 taudin tilanteen mukaan

	MabThera	**Syklofosfamidi**	**Ero (CI 95 %)**
Kaikki potilaat	n = 99	n = 98	
Äskettäin diagnosoidut	n = 48	n = 48	
Relapsoituneet	n = 51	n = 50	
Täydellinen remissio			
Kaikki potilaat	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Äskettäin diagnosoidut	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6, 15,3)
Relapsoituneet	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Huonoimman tapauksen paikkaus koskee potilaita, joilta tiedot puuttuvat

Täydellinen remissio hoitokuukausina 12 ja 18
MabThera-ryhmässä 48 % potilaista oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 12 ja 39 % potilasta oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 18. Syklofosfamidihoitoa (ja tämän jälkeen atsatiopriinia täydellisen remission ylläpitämiseen) saaneista potilaista täydellisen remission oli saavuttanut 39 % potilaista hoitokuukautena 12 ja 33 % potilaista oli saavuttanut täydellisen remission hoitokuukautena 18. Hoitokuukaudesta 12 hoitokuukauteen 18 MabThera-ryhmässä oli havaittu 8 relapsia verrattuna neljään relapsiin syklofosfamidiryhmässä.

Laboratoriotutkimukset
MabThera-hoitoa remission induktiota koskeneessa tutkimuksessa saaneista potilaista yhteensä 23/99 (23 %) todettiin testissä lääkevasta-aineille (ADA) positiivisiksi hoitokuukauteen 18 mennessä. Yksikään 99 MabThera-hoitoa saaneesta potilaasta ei ollut seulonnassa lääkevasta-aineille positiivinen. Lääkevasta-aineilla ei ollut remission induktiota koskeneessa tutkimuksessa selkeää trendiä tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Aikuisten ylläpitohoito
Prospektiivisessa, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa yhteensä 117 potilasta (88 sairasti granulomatoottista polyangiittia, 24 sairasti mikroskooppista polyangiittia ja 5 sairasti munuaisiin rajoittunutta ANCA-vaskuliittia), joiden sairaus oli remissiossa, satunnaistettiin saamaan atsatiopriinia (59 potilasta) tai MabThera-valmistetta (58 potilasta). Mukana olleet potilaat olivat iältään 21–75-vuotiaita ja sairastivat äskettäin diagnosoitua tai uusiutunutta sairautta, joka oli täydellisessä remissiossa glukokortikoideista ja syklofosfamidipulssihoidosta koostuneen yhdistelmähoidon jälkeen. Valtaosa potilaista oli diagnoosin saadessaan tai sairauden aikana ANCA-positiivisia; potilailla oli histologisesti varmistettu nekrotisoiva pienten suonten vaskuliitti sekä granulomatoottisen polyangiitin tai mikroskooppisen polyangiitin kliininen fenotyyppi tai munuaisiin rajoittunut ANCA-vaskuliitti tai molemmat.

Remission induktioon annettuun hoitoon kuului tutkijan harkinnan mukaan laskimoon annettava prednisoni, jota ennen osa potilaista sai metyyliprednisolonia pulssihoitona, ja syklofosfamidi pulssihoitona, kunnes saavutettiin remissio 4–6 kuukauden kuluttua. Potilaat satunnaistettiin tänä ajankohtana, kuitenkin enintään 1 kuukauden kuluessa viimeisen syklofosfamidipulssihoidon jälkeen,

saamaan joko MabThera-valmistetta (kaksi 500 mg:n infuusiota laskimoon kahden viikon välein [päivänä 1 ja päivänä 15], jonka jälkeen he saivat 500 mg laskimoon 6 kuukauden välein 18 kuukauden ajan) tai atsatiopriinia (suun kautta annoksina 2 mg/kg/vrk 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen 1,5 mg/kg/vrk 6 kuukauden ajan, ja lopuksi 1 mg/kg/vrk 4 kuukauden ajan [näiden 22 kuukauden jälkeen hoito päättyi]). Prednisoniannosta pienennettiin vähitellen, ja sen jälkeen hoitoa jatkettiin pieninä annoksina (noin 5 mg vuorokaudessa) vähintään 18 kuukautta satunnaistamisen jälkeen. Prednisoniannoksen pienentäminen vähitellen ja päätös prednisonihoidon lopettamisesta 18 kuukauden jälkeen jätettiin tutkijan harkintaan.

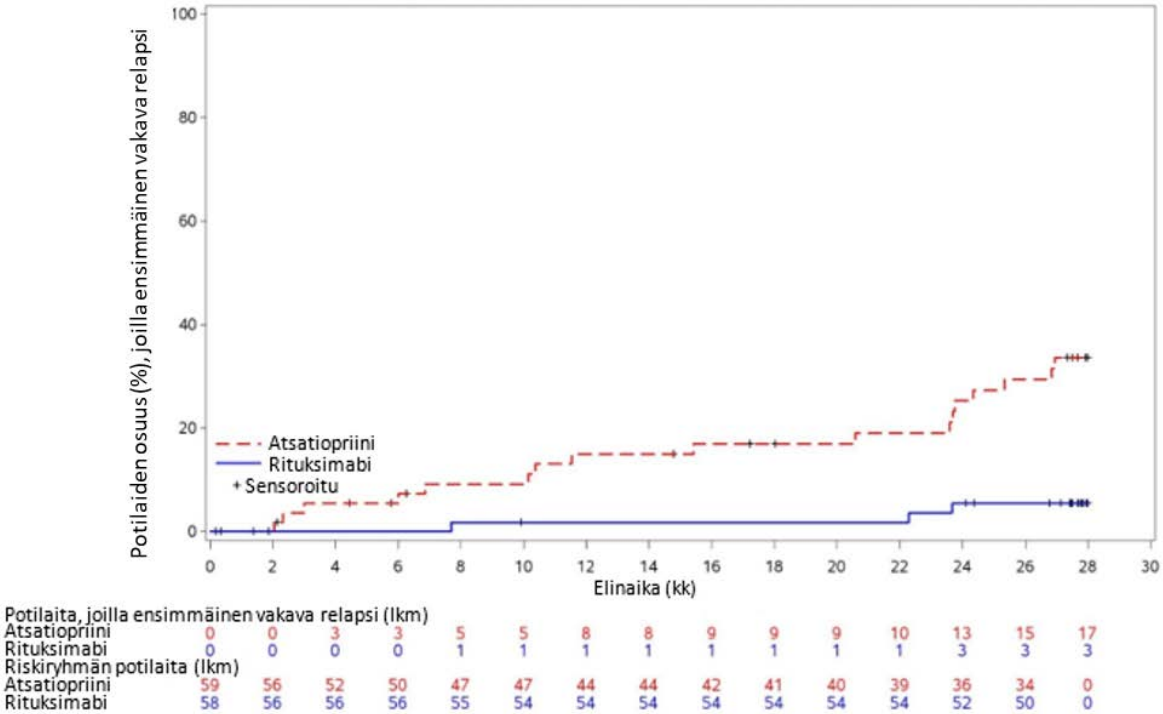
Kaikkia potilaita seurattiin kuukauteen 28 saakka (10 kuukautta viimeisen MabThera-infuusion jälkeen tai 6 kuukautta viimeisen atsatiopriiniannoksen jälkeen). *Pneumocystis jirovecii* -pneumoniaestohoito vaadittiin kaikille potilaaille, joiden CD4+-reseptoria ilmentävien T-solujen määrä oli alle 250/kuutiomillimetri.

Hoitotuloksen ensisijainen mittari oli vakavien relapsien lukumäärä kuukautena 28.

Tulokset
Vakava relapsi (määriteltiin vaskuliitin aktiivisuuden kliinisten oireiden ja/tai laboratoriolöydösten uusiutumiseksi [BVAS > 0], josta saattoi aiheutua elimen vajaatoimintaa tai elinvaurio tai joka saattoi olla hengenvaarallinen) todettiin kuukautena 28 MabThera-ryhmässä 3 potilaalla (5 %) ja atsatiopriiniryhmässä 17 potilaalla (29 %) (p = 0,0007). Lieviä relapseja (eivät hengenvaarallisia eikä niihin liittynyt vakavia elinvaurioita) todettiin MabThera-ryhmässä seitsemällä potilaalla (12 %) ja atsatiopriiniryhmässä kahdeksalla potilaalla (14 %).

Kumulatiivista ilmaantuvuutta esittävät käyrät osoittavat, että MabThera-hoitoa saaneilla potilailla aika ensimmäiseen vakavaan relapsiin oli pidempi alkaen kuukaudesta 2. Ero säilyy aina 28 kuukauteen saakka (kuva 3).

Kuva 3: Ensimmäisen vakavan relapsin kumulatiivinen ilmaantuvuus ajan mittaan



Huom.: Potilaat sensoroitiin kuukautena 28, jos heillä ei ollut tapahtumia.

Laboratoriotutkimukset
Kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 34 MabThera-ylläpitohoitoa saaneesta potilaasta 6 potilaalle (18 %) kehittyi lääkevasta-aineita. Lääkevasta-aineista ei aiheutunut ylläpitohoidon kliinisessä tutkimuksessa selkeää trendiä tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Pediatriset potilaat

Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti

Tutkimus WA25615 (PePRS) oli avoin, yhden hoitohaaran kontrolloimaton monikeskustutkimus 25 pediatrisella potilaalla (≥ 2-vuotiaista < 18-vuotiaisiin), joilla oli vaikea, aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti. Tutkimuspotilaiden iän mediaani oli 14 vuotta (vaihteluväli 6–17 vuotta), ja valtaosa potilaista (20/25 [80 %]) oli tyttöjä. Lähtötilanteessa yhteensä 19 potilaalla (76 %) oli granulomatoottinen polyangiitti ja 6 potilaalla (24 %) oli mikroskooppinen polyangiitti. Tutkimukseen tullessa kahdeksallatoista potilaalla (72 %) tauti oli diagnosoitu äskettäin (13 potilaalla granulomatoottinen polyangiitti ja 5 potilaalla mikroskooppinen polyangiitti), ja 7 potilaalla oli relapsoituva tauti (6 potilaalla granulomatoottinen polyangiitti ja 1 potilaalla mikroskooppinen polyangiitti).

Tutkimusasetelma käsitti alkuvaiheen 6 kuukauden pituisen remission induktiovaiheen ja vähintään 18 kuukauden seurantavaiheen, joka kaiken kaikkiaan kesti enimmillään 54 kuukautta (4,5 vuotta). Potilaille oli tarkoitus antaa vähintään 3 metyyliprednisoloniannosta laskimoon (30 mg/kg/vrk, enintään 1 g/vrk) ennen ensimmäistä laskimoon annettavaa MabThera-infuusiota. Metyyliprednisolonia voitiin antaa ylimääräisinä vuorokausiannoksina laskimoon (enintään kolme annosta), jos se oli kliinisesti aiheellista. Remission induktiohoito koostui neljästä kerran viikossa laskimoon annetusta MabThera-infuusiosta, jonka annos oli 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella, tutkimuspäivinä 1, 8, 15 ja 22 yhdistelmänä suun kautta otettavan prednisolonin tai prednisonin kanssa, joita otettiin annoksina 1 mg/kg/vrk (enintään 60 mg/vrk), ja annos pienennettiin kuukauteen 6 mennessä pienimpään annokseen 0,2 mg/kg/vrk (enintään 10 mg/vrk). Remission induktiovaiheen jälkeen potilaille voitiin tutkijan harkinnan perusteella antaa seuraavat MabThera-infuusiot kuukautena 6 tai sen jälkeen, jotta PVAS-remissio säilyi ja sairauden aktiivisuus (mukaan lukien etenevä tauti tai pahenemisvaihe) pysyi hallinnassa tai saavutettiin ensimmäinen remissio.

Kaikki 25 potilasta saivat kaikki neljä kerran viikossa annettavaa infuusiota laskimoon 6 kuukautta kestäneen remission induktiovaiheen aikana. Kaikkiaan 25 potilaasta 24 potilasta oli mukana vähintään 18 kuukauden seurannan ajan.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida MabThera-hoidon turvallisuutta, farmakokineettisiä parametreja ja tehoa granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla (≥ 2-vuotiaista < 18-vuotiaisiin). Tutkimuksen tehoa koskevat tavoitteet olivat eksploratiivisia, ja ne arvioitiin pääasiassa PVAS-pisteytyksen (Pediatric Vasculitis Activity Score) avulla (taulukko 21).

Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (laskimoon ja suun kautta) kuukauteen 6 mennessä:
WA25615-tutkimuksessa mukana olleista 25 potilaasta 24 potilaan (96 %) suun kautta otettava glukokortikoidiannos pienennettiin kuukautena 6 tai kuukauteen 6 mennessä tasolle 0,2 mg/kg/vrk (tai enintään 10 mg/vrk, kumpi näistä oli pienempi) suun kautta otettavan steroidiannoksen tutkimussuunnitelmassa määritellyn pienentämisjakson aikana.

Suun kautta otettavien glukokortikoidien kokonaiskäytössä havaittiin väheneminen viikosta 1 (mediaani = 45 mg:aa prednisonia vastaava annos [kvartiilivälin pituus: 35–60]) kuukauteen 6 (mediaani = 7,5 mg [kvartiilivälin pituus: 4–10]), minkä jälkeen se oli säilynyt ennallaan kuukautena 12 (mediaani = 5 mg [kvartiilivälin pituus: 2–10]) ja kuukautena 18 (mediaani = 5 mg [kvartiilivälin pituus: 1–5]).

Jatkohoito
Potilaat saivat koko tutkimusjakson aikana 4–28 MabThera-infuusiota (enintään 4,5 vuotta [53,8 kuukautta]). Potilaat saivat neljä kertaa enintään 375 mg/m^2 MabThera-annoksen noin 6 kuukauden välein tutkijan harkinnan mukaan. Yhteensä 25 potilaasta 17 potilasta (68 %) sai lisäksi rituksimabia kuukautena 6 tai sen jälkeen tutkimuksen yleiseen päättymispäivämäärään (Common Close Out) saakka, ja näistä 17 potilaasta 14 sai lisäksi rituksimabihoitoa kuukausina 6–18.

Taulukko 21 Tutkimus WA25615 (PePRS) – PVAS-remissio kuukauteen 1, 2, 4, 6, 12 ja 18 mennessä

Tutkimuskäynti	Vasteena PVAS-remission* saaneiden lukumäärä (vasteluku [%]) n = 25	95 %:n luottamusväli[α]
Kuukausi 1	0	0,0%, 13,7%
Kuukausi 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Kuukausi 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Kuukausi 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Kuukausi 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Kuukausi 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%

*PVAS-pisteet 0 ja glukokortikoidihoito vähennetty annokseen 0,2 mg/kg/vrk (tai 10 mg/vrk) kumpi on pienempi arviointihetkellä
[α]Tehon tulokset ovat eksploratiiviset eikä näistä päätetapahtumista ole tehty varsinaista tilastollista testausta MabThera-hoito (375 mg/m^2 x 4 infuusiota) kuukauteen 6 asti oli kaikille potilaille samanlainen. Jatkohoito kuukauden 6 jälkeen tutkijan päätöksen mukaan.

Laboratoriotutkimukset
Koko tutkimusjakson aikana yhteensä 25 potilaasta 4 potilaalle (16 %) kehittyi lääkevasta-aineita. Suppeat tiedot osoittavat, että potilailla, joilla oli todettu lääkevasta-aineita, ei havaittu raportoitujen haittavaikutusten osalta mitään kehityskulkua.

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lääkevasta-aineilla ei ollut selkeää kehityskulkua tai haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset MabThera-valmisteen käytöstä vaikeaa, aktiivista granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavien < 2-vuotiaiden pediatristen potilasryhmien hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

<u>Kliiniset kokemukset tavallisen pemfiguksen hoidosta</u>

PV-tutkimus 1 (tutkimus ML22196)
Tässä satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin MabTheran ja lyhytaikaisesti pieninä annoksina käytetyn glukokortikoidihoidon (prednisoni) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea pemfigus (74 potilaalla tavallinen pemfigus ja 16 potilaalla kesivä pemfigus). Potilaiden ikä oli 19–79 vuotta, eivätkä he olleet saaneet pemfigukseen aiempaa hoitoa. Tavallista pemfigusta sairastavassa potilasjoukossa 5 potilaalla (13 %) MabThera-ryhmässä ja 3 potilaalla (8 %) tavanomaista prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä oli keskivaikea tauti, ja 33 potilaalla (87 %) MabThera-ryhmässä ja 33 potilaalla (92 %) tavanomaisia prednisoniannoksia saaneessa ryhmässä oli vaikea-asteinen tauti. Taudin vaikeusaste määriteltiin Harmanin kriteerien mukaisesti.

Potilaat ositettiin taudin lähtötilanteen vaikeusasteen (keskivaikea tai vaikea) mukaan ja satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko MabTheraa ja pieniä prednisoniannoksia tai tavanomaisia prednisoniannoksia. MabThera-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat aluksi 1. tutkimuspäivänä 1000 mg infuusiona laskimoon yhdistelmänä suun kautta otettavan prednisoniannoksen kanssa. Keskivaikeaa tautia sairastavien potilaiden prednisonihoito annostuksella 0,5 mg/kg/vrk lopetettiin vähitellen 3 kuukauden kuluessa, ja vaikea-asteista tautia sairastavien potilaiden suun kautta otettava prednisonihoito annostuksella 1 mg/kg/vrk lopetettiin vähitellen 6 kuukauden aikana. Toinen 1000 mg:n infuusio laskimoon annettiin 15. tutkimuspäivänä. MabThera-ylläpitohoidon 500 mg:n infuusiot annettiin kuukausina 12 ja 18. Tavanomaisia prednisoniannoksia saamaan satunnaistetun ryhmän keskivaikeaa tautia sairastavat potilaat saivat aluksi suun kautta otettavaa prednisonia annoksina 1 mg/kg/vrk, ja hoito lopetettiin vähitellen 12 kuukauden aikana, ja vaikea-asteista tautia sairastavat potilaat saivat suun kautta otettavaa prednisonia annoksina 1,5 mg/kg/vrk, ja hoito lopetettiin vähitellen 18 kuukauden aikana. MabThera-ryhmässä potilaille, joille ilmeni relapsi, voitiin antaa 1000 mg:n MabThera-lisäinfuusio yhdistelmänä uudelleen aloitetun prednisonihoidon tai suurennettujen prednisoniannosten kanssa. Ylläpitohoitoon tai relapsin yhteydessä annetut infuusiot annettiin aikaisintaan 16 viikon kuluttua edellisestä infuusiosta.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli täydellinen remissio (täydellinen epiteelin muodostuminen eikä uusia ja/tai vakiintuneita leesioita) kuukautena 24 ilman prednisonihoitoa vähintään kahteen kuukauteen (CRoff ≥ 2 kuukautta).

PV-tutkimuksen 1 tulokset

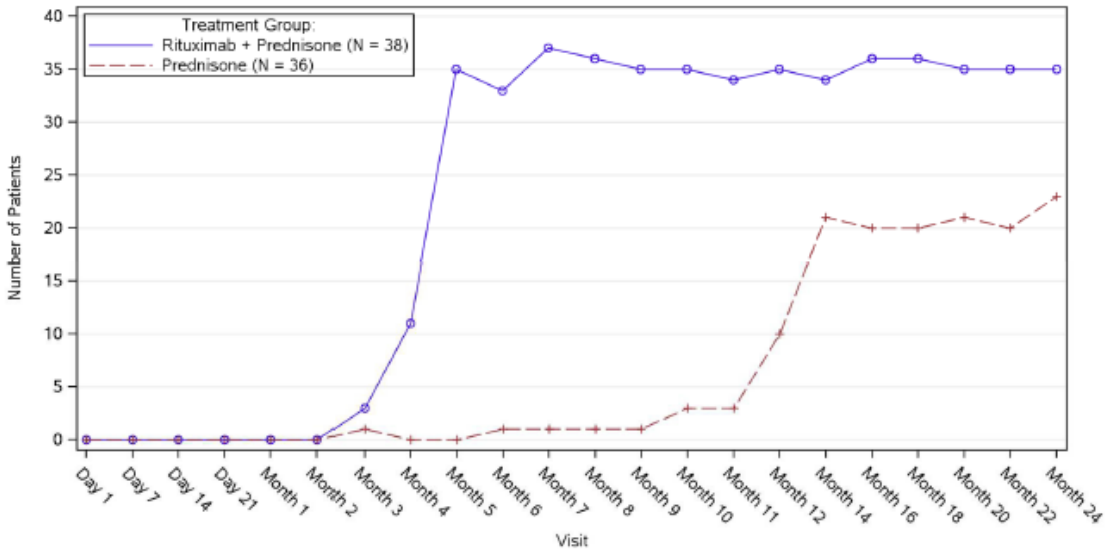
Tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia MabTheran ja pienten prednisoniannosten käytössä verrattuna tavanomaisiin prednisoniannoksiin, kun tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden täydellistä remissiota ilman prednisonihoitoa vähintään kahteen kuukauteen (CRoff ≥ 2 kuukautta) tarkasteltiin kuukautena 24 (ks. taulukko 22).

Taulukko 22 Niiden tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden prosenttiosuus kuukautena 24, jotka saavuttivat täydellisen remission ilman kortikosteroidihoitoa vähintään kahteen kuukauteen (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT – tavallinen pemfigus)

	Rituksimabi + prednisoni N = 38	Prednisoni N = 36	p-arvo [a]	CI 95 %[b]
Vasteen saaneiden lukumäärä (vasteosuus [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)
[a]p-arvo saatu Fisherin eksaktilla testillä, jossa mid-p-arvo on korjattu [b] 95 %:n luottamusväli on korjattu Newcomben menetelmällä laskettu luottamusväli				

Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saivat rituksimabin ja pienten prednisoniannosten yhdistelmää ja olivat ilman prednisonihoitoa tai saivat vain minimaalista hoitoa (prednisoniannos 10 mg tai vähemmän vuorokaudessa) verrattuna tavanomaisia prednisoniannoksia saaneisiin potilaisiin 24 kuukauden hoitojakson aikana, osoittaa MabTheran steroideja säästävän tehon (kuva 4).

Kuva 4: Niiden potilaiden lukumäärä ajan mittaan, jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja tai käyttivät kortikosteroideja minimaalisesti (≤ 10 mg/vrk)



Laboratorioarvojen retrospektiivinen post-hoc-arvio
Yhteensä 34 tavallista pemfigusta sairastavasta potilaasta 19 potilaan (56 %) lääkevasta-ainetesti oli positiivinen 18 kuukauteen mennessä. Tavallista pemfigusta sairastaville MabThera-hoitoa saaville potilaille muodostuvien lääkevasta-aineiden kliininen merkitys on epäselvä.

PV-tutkimus 2 (tutkimus WA29330)
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kaksoislumevalmisteella toteutetussa ja vaikuttavaan aineeseen vertailevassa monikeskustutkimuksessa MabTheran tehoa ja turvallisuutta mykofenolaattimofetiiliin (MMF) verrattuna arvioitiin potilailla, jotka sairastivat kohtalaista tai vaikeaa tavallista pemfigusta. Tutkimuksen alussa potilaat saivat suun kautta 60–120 mg:n suuruisen vuorokausiannoksen prednisonia tai vastaavaa (1.0–1,5 mg/kg/vrk), joka vähennettiin annostasolle 60 tai 80 mg/vrk:ssa päivään 1 mennessä. Potilailla oli diagnostisoitu tavallinen pemfigus edeltävien 24 kuukauden aikana ja heidän taudinsa oli havaittu olevan kohtalainen tai vaikea (määritelty taudin aktiivisuutta osoittavaksi PDAI-kokonaispistemääräksi ≥ 15 [PDAI = Pemphigus Disease Area Index]).

Satakolmekymmentäviisi potilasta satunnaistettiin MabThera 1000 mg -hoitoon, jota annettiin päivänä 1, päivänä 15, viikolla 24 ja viikolla 26, tai suun kautta annettavaan hoitoon mykofenolaattimofetiiliannoksilla 2 g/vrk 52 viikon ajan yhdistelmänä suun kautta otettavien 60 mg:n tai 80 mg:n prednisoniannosten kanssa; prednisonihoidossa oli tavoitteena pienentää annos tasolle 0 mg/vrk viikkoon 24 mennessä.
Tässä tutkimuksessa ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida viikolla 52 MabTheran tehoa mykofenolaattimofetiiliin verrattuna pitkäkestoisen täydellisen remission saavuttamisessa. Pitkäkestoiseksi täydelliseksi remissioksi määriteltiin leesioiden paraneminen ilman uusia aktiivisia leesioita (eli taudin aktiivisuutta osoittava PDAI-pistemäärä 0) prednisoniannosten ollessa 0 mg/vrk tai vastaavalla hoidolla ja tämän vasteen säilyminen 52 viikon hoitojakson aikana vähintään 16 peräkkäisen viikon ajan.

PV-tutkimuksen 2 tulokset
Tutkimus osoitti MabThera-hoidon paremmuuden mykofenolaattimofetiiliin ja suun kautta pienenevinä annoksina otettavien kortikosteroidien yhdistelmään verrattuna. Mittarina käytettiin tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden viikolla 52 saavutettu pitkäkestoinen täydellinen remissio ilman kortikosteroidihoitoa ≥ 16 viikon ajaksi (taulukko 23). Valtaosa potilaista modifioidussa hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa oli saanut diagnoosin äskettäin (74 %), ja 26 %:lla potilaista tauti oli vakiintunut (sairauden kesto ≥ 6 kuukautta, ja aiemmin hoidettu tavallinen pemfigus).

Taulukko 23 Niiden tavallista pemfigusta sairastavien potilaiden prosenttiosuus, jotka olivat viikolla 52 saavuttaneet pitkäkestoisen täydellisen remission ilman kortikosteroidihoitoa vähintään 16 viikon ajaksi (modifioitu hoitoaikeen mukainen potilasjoukko)

	MabThera (N = 62)	MMF (N = 63)	Ero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Vasteen saaneiden lukumäärä (vasteosuus [%])	25 (40,3 %)	6 (9,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
Äskettäin diagnoosin saaneet potilaat	19 (39,6 %)	4 (9,1 %)		
Potilaat joilla vakiintunut tauti	6 (42,9 %)	2 (10,5 %)		
MMF = mykofenolaattimofetiili. Äskettäin diagnoosin saaneet potilaat = sairauden kesto < 6 kuukautta, ei aiemmin hoidettu tavallinen pemfigus. Potilaat joilla vakiintunut tauti = sairauden kesto ≥ 6 kuukautta, ja aiemmin hoidettu tavallinen pemfigus. P-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.				

Kaikkien toissijaisten parametrien (mukaan lukien kumulatiivinen kortikosteroidiannos suun kautta, sairauden pahenemisvaiheiden kokonaislukumäärä ja muutos terveyteen liittyvässä elämänlaadussa DLQI-indeksillä [Dermatology Life Quality Index] mitattuna) analyysi vahvisti MabTheran tilastollisesti merkitsevät tulokset mykofenolaattimofetiiliin verrattuna. Toissijaisia päätetapahtumia testattiin ja tarkastettiin monimuotoisuuden varalta.

Altistus glukokortikoideille
Suun kautta otettu kortikosteroidiannos oli huomattavasti pienempi MabThera-hoitoa saaneilla potilailla. Kumulatiivisen prednisoniannoksen mediaani (min, max) viikolla 52 oli MabThera-ryhmässä 2775 mg (450; 22180) ja mykofenolaattimofetiiliryhmässä 4005 mg (900; 19920) (p = 0,0005).

Taudin pahenemisvaihe
Taudin pahenemisvaiheiden kokonaislukumäärä oli huomattavasti pienempi MabThera-hoitoa saaneilla kuin mykofenolaattimofetiilia saaneilla (6 vs. 44, p < 0,0001), ja potilaita, joilla oli vähintään yksi pahenemisvaihe, oli vähemmän (8,1 % vs. 41,3 %).

Laboratoriotulosten arviot
Yhteensä 63:sta MabTheraa tavallisen pemfiguksen hoitoon saaneesta potilaasta 20 potilaalla (31,7 %) todettiin viikkoon 52 mennessä lääkevasta-aineita (ADA-positiivinen) (19:llä aiheutunut hoidosta ja 1:llä pahentunut hoidosta). Lääkevasta-aineista ei todettu PV-tutkimuksessa 2 selkeää haitallista vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisten non-Hodgkin-lymfooma

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 298:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet MabTheraa kerta- tai toistoinfuusiona joko yksinään tai CHOP-hoitoon yhdistettynä (käytetyt MabThera-annokset vaihtelivat 100–500 mg/m^2 välillä). Analyysin perusteella populaation tyypillinen arvioitu ei-spesifinen puhdistuma (CL_1) oli 0,14 l/vuorokausi. Arvioitu spesifinen puhdistuma (CL_2), johon B-solut ja tuumorin koko todennäköisesti vaikuttavat, oli 0,59 l/vuorokausi, kun taas arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus (V_1) oli 2,7 l. MabTheran eliminaation terminaalinen puoliintumisaika oli 22 vuorokautta (arvioitu mediaani), vaihteluväli oli

6,1–52 vuorokautta. CD19-positiivisten solujen määrä lähtötasolla ja mitattavissa olevien tuumorileesioiden koko vaikuttivat osittain MabTheran CL_2-arvon vaihtelevuuteen aineistossa, jossa 161 potilaalle annettiin MabTheraa 375 mg/m^2 laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa neljän viikon ajan. Potilailla, joilla oli isompi määrä CD19-positiivisia soluja tai leesioita (tuumoreita), oli korkeampi CL_2-arvo. Arvon yksilölliset vaihtelut jäivät kuitenkin suuriksi, vaikka huomioitiin CD19-positiivisten solujen määrä ja leesioiden koko. V_1-arvo vaihteli ihon pinta-alan ja CHOP-hoidon mukaan. Tämä V_1-arvon vaihtelu (27,1 % ja 19,0 %) oli melko pientä, ja siihen vaikuttivat sekä ihon pinta-ala (1,53–2,32 m^2) että samanaikainen CHOP-hoito. Ikä, sukupuoli, rotu tai WHO:n suorituskykyluokka eivät vaikuttaneet MabTheran farmakokinetiikkaan. Tämän analyysin perusteella voidaan olettaa, että MabThera-annoksen muuttaminen mitattujen kovariaattien mukaan ei vähennä merkitsevästi vaihtelua MabTheran farmakokineettisissä parametreissa.

MabTheraa annettiin laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 375 mg/m^2 kerran viikossa neljän viikon ajan 203:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle, jotka eivät aikaisemmin olleet saanet MabThera-hoitoa. Keskimääräinen C_{max} neljännen infuusion jälkeen oli 486 µg/ml (vaihteluväli 77,5–996,6 µg/ml). Rituksimabia oli osoitettavissa potilaiden seerumissa noin 3–6 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.

MabTheraa annettiin annoksella 375 mg/m^2 laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa kahdeksan viikon ajan 37:lle non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle potilaalle. Keskimääräinen C_{max} nousi jokaisen peräkkäisen infuusion jälkeen. Ensimmäisen infuusion jälkeen C_{max}-arvo oli keskimäärin 243 µg/ml (vaihteluväli 16–582 µg/ml) ja kahdeksannen infuusion jälkeen 550 µg/ml (vaihteluväli 171–1177 µg/ml).

MabTheran farmakokineettinen profiili yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa käytettynä (kuusi MabThera-infuusiota annoksella 375 mg/m^2 kuuden CHOP-hoitosyklin ajan) oli samankaltainen kuin pelkällä MabTheralla havaittu farmakokineettinen profiili.

<u>Pediatristen potilaiden diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, Burkittin lymfooma, Burkittin leukemia ja Burkitt-tyyppinen lymfooma</u>

Pediatristen potilaiden diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa ja Burkitt-tyyppistä lymfoomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin farmakokinetiikkaa 35:n vähintään 3-vuotiaan potilaan alaryhmässä. Farmakokinetiikka oli verrannollinen kahdessa ikäryhmässä (≥ 3 – < 12-vuotiaat vs. ≥ 12 – < 18-vuotiaat). Kummassakin kahdesta induktiosyklistä (hoitosyklit 1 ja 2) annettiin kaksi MabThera-infuusiota annoksina 375 mg/m^2 laskimoon, minkä jälkeen kummassakin konsolidaatiosyklissä (hoitosyklit 3 ja 4) annettiin yksi MabThera-infuusio annoksena 375 mg/m^2 laskimoon; tämän jälkeen maksimipitoisuus oli suurimmillaan neljännen infuusion (hoitosykli 2) jälkeen, jolloin geometrinen keskiarvo oli 347 µg/ml. Sen jälkeen maksimipitoisuuden geometrinen keskiarvo oli pienempi (hoitosykli 4: 247 µg/ml). Pienimmät pitoisuudet säilyivät tällä annostuksella (geometriset keskiarvot: 41,8 µg/ml [ennen hoitosyklin 2 annosta; yhden hoitosyklin jälkeen], 67,7 µg/ml [ennen hoitosyklin 3 annosta, kahden hoitosyklin jälkeen] ja 58,5 µg/ml [ennen hoitosyklin 4 annosta, kolmen hoitosyklin jälkeen]). Eliminaation puoliintumisajan mediaani iältään vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla oli 26 päivää.

MabTheran farmakokineettiset ominaisuudet diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatrisilla potilailla olivat samankaltaiset kuin aikuisilla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla on havaittu.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole käytettävissä ikäryhmässä ≥ 6 kuukautta – < 3-vuotiaat, mutta farmakokineettinen ennuste tukee sitä, että altistus (AUC, Ctrough) tässä ikäryhmässä on verrattavissa ≥ 3-vuotiaiden ryhmään (taulukko 24). Kasvaimen pienempi koko lähtötilanteessa yhdistetään suurempaan altistukseen pienemmän aikariippuvaisen puhdistuman takia. Kasvaimen koon vaikutus systeemiseen altistukseen pysyy kuitenkin alueella, jossa altistus oli tehokas ja turvallisuusprofiili hyväksyttävä.

Taulukko 24: Farmakokineettisen ennusteen muuttujat rituksimabi-hoito-ohjelman jälkeen diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa, Burkittin leukemiaa tai Burkitt-tyyppistä lymfoomaa sairastavilla pediatrisilla potilailla

Ikäryhmä	**≥ 6 kuukautta – < 3-vuotiaat**	**≥ 3 – < 12-vuotiaat**	**≥ 12 – < 18-vuotiaat**
C_{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$AUC_{1\text{-}4\ syklit}$ (µg*vrk/ml)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Tulokset esitetään mediaanina (min – max); C_{trough} ennen 4. syklin annostusta.

Krooninen lymfaattinen leukemia

KLL-potilaille annettiin MabTheraa yhdistettynä fludarabiiniin ja syklofosfamidiin laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 375 mg/m^2 ensimmäisessä hoitosyklissä ja nostettiin annokseen 500 mg/m^2 jokaisessa seuraavassa viidessä hoitosyklissä. Viidennen 500 mg/m^2 -annoksen jälkeen keskimääräinen C_{max} (n = 15) oli 408 µg/ml (vaihteluväli 97–764 µg/ml) ja keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika 32 vuorokautta (vaihteluväli 14–62 vrk).

Nivelreuma

Kun MabTheraa annettiin kahtena 1000 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein, terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 20,8 vuorokautta (vaihteluväli 8,58–35,9 vuorokautta), systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 0,23 l/vrk (vaihteluväli 0,091–0,67 l/vrk) ja vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 4,6 l (vaihteluväli 1,7–7,51 l). Samojen tulosten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatiin vastaavat keskiarvot systeemiselle puhdistumalle (0,26 l/vrk) ja puoliintumisajalle (20,4 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ihon pinta-ala ja sukupuoli olivat merkittävimmät farmakokineettisten parametrien yksilöllisiä eroja selittävät kovariaatit. Kun tulokset korjattiin ihon pinta-alan suhteen, miespuolisilla tutkimushenkilöillä jakautumistilavuus oli suurempi ja puhdistuma oli nopeampi kuin naispuolisilla tutkimushenkilöillä. Sukupuoleen liittyvien farmakokineettisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä, eivätkä ne vaadi annostuksen muuttamista. Farmakokineettisiä tietoja ei ole käytettävissä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin neljässä tutkimuksessa päivinä 1 ja 15 kahden laskimonsisäisesti (i.v.) annetun annoksen jälkeen (2 x 500 mg ja 2 x 1000 mg). Kaikissa näissä tutkimuksissa rituksimabin farmakokinetiikka oli annosriippuvainen tutkitulla rajoitetulla annosalueella. Ensimmäisen 2 x 500 mg:n infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen C_{max}-arvo plasmassa vaihteli arvosta 157 µg/ml arvoon 171 µg/ml. Annoksella 2 x 1000 mg vastaava vaihteluväli oli 298–341 µg/ml. Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen C_{max}-arvo oli 183–198 µg/ml annoksella 2 x 500 mg ja 355–404 µg/ml annoksella 2 x 1000 mg. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika annoksella 2 x 500 mg oli 15–16 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000 mg 17−21 vuorokautta. Keskimääräinen C_{max}-arvo oli molemmilla annoksilla 16–19 % korkeampi toisen infuusion jälkeen verrattuna ensimmäiseen infuusioon.

Rituksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin toistohoidon toisen hoitojakson päätyttyä kahden laskimonsisäisesti annetun annoksen jälkeen (2 x 500 mg ja 2 x 1000 mg). Ensimmäisen 2 x 500 mg:n infuusion jälkeen rituksimabin keskimääräinen C_{max}-arvo plasmassa vaihteli arvosta 170 µg/ml arvoon 175 µg/ml. Annoksella 2 x 1000 mg vastaava vaihteluväli oli 317–370 µg/ml. Toisen infuusion jälkeen keskimääräinen C_{max}-arvo oli 207 µg/ml annoksella 2 x 500 mg ja vaihteli välillä 377−386 µg/ml annoksella 2 x 1000 mg. Keskimääräinen loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika toisen hoitojakson toisen infuusion jälkeen annoksella 2 x 500 mg oli 19 vuorokautta ja annoksella 2 x 1000 mg 21–22 vuorokautta. Rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat vastaavanlaisia kahden hoitojakson aikana.

Populaatiossa, jossa TNF-estäjät eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta, farmakokineettiset parametrit olivat saman hoito-ohjelman jälkeen (2 x 1000 mg i.v. 2 viikon välein) samanlaiset, ja maksimipitoisuus seerumissa oli 369 μg/ml ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 19,2 vuorokautta.

Granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA)

Aikuiset potilaat

Analyysi 97 granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavan potilaan populaatiofarmakokineettisistä tiedoista, kun potilaat saivat MabTheraa 375 mg/m^2 kerran viikossa neljän viikon ajan, osoitti, että arvioitu terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 23 vuorokautta (vaihteluväli 9–49 vuorokautta). Rituksimabin keskimääräinen puhdistuma oli 0,313 l/vrk (vaihteluväli 0,116–0,726 l/vrk) ja jakautumistilavuus oli 4,50 l (vaihteluväli 2,25–7,39 l). Ensimmäisten 180 päivän aikana maksimipitoisuus (C_{max}) oli 372,6 (252,3–533,5) mikrog/ml, päivänä 180 minimipitoisuus (C180) oli 2,1 (0–29,3) mikrog/ml, ja 180 päivän kumulatiivinen aika-pitoisuuskuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC180) oli 10302 (3653–21874) mikrog/ml*vrk (mediaani [vaihteluväli]). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit vaikuttavat olevan granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla samankaltaiset kuin nivelreumapotilailla on havaittu.

Pediatriset potilaat

Kahdestakymmenestäviidestä granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavasta lapsesta (ikä 6–17 vuotta), jotka saivat MabTheraa 375 mg/m^2 kerran viikossa neljä annosta, tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, ja tämän analyysin perusteella laskennallisen terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 22 vuorokautta (vaihteluväli 11–42 vuorokautta). Rituksimabin keskimääräinen puhdistuma oli 0,221 l/vrk (vaihteluväli 0,0996–0,381 l/vrk), ja jakautumistilavuus oli 2,27 l (vaihteluväli 1,43–3,17 l). Ensimmäisten 180 päivän aikana maksimipitoisuus (C_{max}) oli 382,8 (270,6–513,6) mikrog/ml, päivänä 180 minimipitoisuus (C180) oli 0,9 (0–17,7) mikrog/ml, ja 180 päivän kumulatiivinen aika-pitoisuuskuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC180) oli 9787 (4838–20446) mikrog/ml*vrk (mediaani [vaihteluväli]). Rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla pediatrisilla potilailla samankaltaiset kuin granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla, kun otetaan huomioon kehon pinta-alan vaikutus puhdistuman ja jakautumistilavuuden parametreihin.

Tavallinen pemfigus

Yhteenveto MabThera-annoksia 1000 mg päivinä 1, 15, 168 ja 182 saavien tavallista pemfigusta sairastavien aikuisten potilaiden farmakokineettisistä parametreista on taulukossa 25.

Taulukko 25 Tavallista pemfigusta sairastavien aikuisten potilaiden populaatiofarmakokinetiikka PV-tutkimuksessa 2

Parametri	Infuusiosykli	
	1. hoitosykli (1000 mg) päivänä 1 ja päivänä 15 N = 67	2. hoitosykli (1000 mg) päivänä 168 ja päivänä 182 N = 67
Terminaalinen puoliintumisaika (vrk) Mediaani (vaihteluväli)	21,0 (9,3–36,2)	26,5 (16,4–42,8)

Puhdistuma (l/vrk) Keskiarvo (vaihteluväli)	391 (159–1510)	247 (128–454)
Keskusjakautumistilavuus (l) Keskiarvo (vaihteluväli)	3,52 (2,48–5,22)	3,52 (2,48–5,22)

Rituksimabin kahden ensimmäisen antokerran (päivinä 1 ja 15, vastaa 1. hoitosykliä) jälkeen rituksimabin farmakokineettiset parametrit olivat tavallista pemfigusta sairastavilla potilailla samankaltaiset kuin granulomatoottista polyangiittia ja mikroskooppista polyangiittia sairastavilla potilailla ja nivelreumapotilailla. Kahden viimeisen antokerran (päivinä 168 ja 182, vastaa 2. hoitosykliä) jälkeen rituksimabin puhdistuma väheni, kun taas keskusjakautumistilavuus pysyi muuttumattomana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rituksimabi on osoittautunut erittäin spesifiseksi B-solujen CD20-antigeeniä kohtaan. Ainoa Cynomolgus-apinoilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa ilmennyt vaikutus oli odotettu farmakologinen vaikutus, joka näkyi perifeerisen veren ja lymfoidisen kudoksen B-solujen määrän vähenemisenä.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisista vaikutusta on tutkittu Cynomolgus-apinoilla, joille annettiin enintään 100 mg/kg (20.–50. tiineyspäivänä). Tutkimuksissa ei havaittu viitteitä rituksimabin sikiötoksisuudesta. Sikiöiden lymfoidisissa elimissä havaittiin kuitenkin annoksesta riippuvaa farmakologista B-solujen vähenemistä, mikä jatkui vielä syntymän jälkeen, ja siihen liittyi myös vastasyntyneiden eläinten IgG-pitoisuuden pieneneminen. Eläinten B-soluarvot palautuivat normaalitasolle 6 kuukauden kuluessa syntymän jälkeen, eikä tämä heikentänyt rokotusvastetta.

Mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole suoritettu standarditutkimuksia, sillä ne eivät ole tälle molekyylille merkityksellisiä. Rituksimabin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole suoritettu pitkäaikaisia tutkimuksia eläimillä.
Rituksimabin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Yleistä toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa cynomolgus-apinoilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti (E331)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E524)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön) (E507)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

MabTheran ja polyvinyylikloridi- tai polyetyleenimuovipussien tai infuusiovälineiden välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

6.3 Kestoaika

<u>Avaamaton injektiopullo</u>
3 vuotta

Laimennettu lääkevalmiste

- Natriumkloridiliuoksella tehdyn aseptisen laimentamisen jälkeen

0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella laimennettu MabThera-infuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 30 vuorokautta +2 °C–+8 °C:ssa ja sen jälkeen vielä 24 tuntia ≤ 30 °C:ssa.

- D-glukoosiliuoksella tehdyn aseptisen laimentamisen jälkeen

5-prosenttisella D-glukoosiliuoksella laimennettu MabThera-infuuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 24 tuntia +2 °C–+8 °C:ssa ja sen jälkeen vielä 12 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna laimennettu infuusioneste tulisi käyttää heti. Mikäli infuusionestettä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24 tuntia +2 °C–+8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa, aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
10 ml:n injektiopullo (kirkasta tyypin I lasia, butyylikumitulppa) sisältää rituksimabia 100 mg. Pakkauksessa on 2 injektiopulloa.

MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
50 ml:n injektiopullo (kirkasta tyypin I lasia, butyylikumitulppa) sisältää rituksimabia 500 mg. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

MabThera on pakattu steriileihin infuusiokonsentraattipulloihin, jotka on tarkoitettu kerta-annoskäyttöön. MabThera on pyrogeeniton eikä siinä ole säilytysaineita.

Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua MabTheran käyttökuntoon saattamista varten. Tarvittava MabThera-annos vedetään aseptisesti infuusiokonsentraattipullosta ja laimennetaan laskettuun rituksimabikonsentraatioon 1–4 mg/ml lisäämällä annos infuusiopussiin, jossa on steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista natriumkloridi- tai 5-prosenttista D-glukoosi-infuusionestettä. Sekoitetaan varovaisesti kääntämällä pussia ylösalaisin. Näin menetellen vaahtoaminen voidaan välttää. Laimennettujen infuusionesteiden steriiliys on varmistettava. Aseptinen työskentely on välttämätöntä, sillä MabThera ei sisällä mitään antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattista ainetta. Parenteraalisia lääkevalmisteita on tarkastettava visuaalisesti ennen käyttöönottoa mahdollisten hiukkasten esiintymisen tai liuosten värjääntymisen varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
EU/1/98/067/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. kesäkuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 1400 mg injektioneste, liuos, ihon alle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen millilitra sisältää 120 mg rituksimabia.

Jokainen injektiopullo sisältää 1400 mg/11,7 ml rituksimabia.

Rituksimabi on geeniteknologisesti tuotettu, kimeerinen hiiren/ihmisen monoklonaalinen vasta-aine. Se on glykosyloitu immunoglobuliini, joka muodostuu ihmisen IgG1:n vakioalueiden ja hiiren kevyt- ja raskasketjujen vaihtelevien osien sekvensseistä. Vasta-aine on tuotettu nisäkkäältä (kiinalaisen hamsterin munasarja- eli CHO-soluista) peräisin olevassa solususpensioviljelmässä ja puhdistettu affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtotekniikalla. Valmistusprosessiin kuuluu erityisiä virusten inaktivaatio- ja poistotoimenpiteitä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä neste, jonka pH on 5,2–5,8 ja osmolaliteetti on 300–400 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MabThera on tarkoitettu aikuisille Non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon:

MabThera on tarkoitettu yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa hoitoa.

MabThera-ylläpitohoito on tarkoitettu follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon.

MabThera on tarkoitettu yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon (CHOP = syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) kanssa potilaille, joilla on CD20-positiivinen diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma.

4.2 Annostus ja antotapa

MabThera on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa sellaisessa hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolia ja difenhydramiinia, pitää aina antaa ennen jokaista MabThera-hoitokertaa.

Esilääkitystä glukokortikoideilla on harkittava, ellei MabTheraa anneta yhdessä glukokortikoideja sisältävien, non-Hodgkin-lymfooman hoitoon käytettävien solunsalpaajahoitoyhdistelmien kanssa.

Annostus

Ihon alle annettavan MabThera-valmisteen suositeltu annos aikuisille potilaille on 1400 mg:n vakioannos injektiona ihon alle potilaan kehon pinta-alasta riippumatta.

Ennen kuin hoito ihon alle annettavalla MabThera-injektioilla aloitetaan, potilaille on aina ensin annettava täysi annos laskimoon annosteltavaa MabTheraa (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalle ei voida antaa täyttä annosta laskimoon annosteltavaa MabTheraa ennen suunniteltua toiseen lääkemuotoon siirtymistä, tulee hoitoa jatkaa laskimoon annosteltavalla MabTheralla seuraavissa sykleissä, kunnes täysi laskimoon annettava annos on saatu onnistuneesti annetuksi. Siirtyminen MabTheran ihon alle annettavaan lääkemuotoon voi siksi tapahtua vasta toisen tai sitä myöhempien syklien aikana.

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista (laskimoon tai ihon alle annettavaa) lääkemuotoa ja vahvuutta.

MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, joten sitä saa antaa ainoastaan injektiona ihon alle. Vahvuus 1400 mg on tarkoitettu vain annettavaksi ihon alle non-Hodgkin-lymfooman hoitoon.

Follikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma

Yhdistelmähoito
MabTheran suositeltu annos solunsalpaajahoidon kanssa follikulaarista lymfoomaa sairastaville aikaisemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on ensimmäisessä syklissä 375 mg/m^2 MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa, minkä jälkeen jokaisessa seuraavassa syklissä annetaan injektiona 1400 mg:n vakioannos MabTheraa ihon alle annettavaa lääkemuotoa enintään 8 syklin ajan.

MabThera tulisi antaa jokaisen solunsalpaajasyklin ensimmäisenä päivänä solunsalpaajahoitoon mahdollisesti kuuluvan glukokortikoidin annon jälkeen.

Ylläpitohoito

- Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma

Ylläpitohoidossa ihon alle annettavan MabThera-valmisteen suositeltu annos potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma ja jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon, on 1400 mg joka toinen kuukausi (alkaen kaksi kuukautta induktiohoidon viimeisen annoksen jälkeen), kunnes tauti etenee tai pisimmillään 2 vuoden ajan (yhteensä 12 antokertaa).

- Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Ylläpitohoidossa ihon alle annettavan MabThera-valmisteen suositeltu annos potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti ja jotka ovat saaneet vasteen induktiohoitoon, on 1400 mg joka 3. kuukausi (alkaen kolme kuukautta induktiohoidon viimeisen annoksen jälkeen), kunnes tauti etenee tai pisimmillään 2 vuoden ajan (yhteensä 8 antokertaa).

Diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma

MabTheraa tulisi käyttää yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa. Suositeltu annos ensimmäisessä syklissä on 375 mg/m^2 MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa, minkä jälkeen jokaisessa seuraavassa syklissä annetaan injektiona 1400 mg:n vakioannos MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa. Hoidon kokonaiskesto on 8 sykliä.

MabThera annetaan kunkin solunsalpaajahoitosyklin 1. päivänä CHOP-hoitoon kuuluvan glukokortikoidin i.v.-infuusion jälkeen.

Diffuusin suurisoluisen non-Hodgkin-B-solulymfooman hoidossa MabTheran turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajahoitojen kanssa.

Annosmuutokset hoidon aikana

MabThera-annosten pienentämistä ei suositella. Kun MabThera annetaan yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, solunsalpaajavalmisteiden annosten pienentämisessä pitää noudattaa tavanomaisia ohjeita (ks. kohta 4.8).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
MabTheran turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä (yli 65-vuotiaita) potilaita hoidettaessa.

Antotapa

Ihonalainen injektio:
Ihon alle annettavaa MabThera 1400 mg -valmistetta saa antaa vain injektiona ihon alle, noin 5 minuutin kestoisena injektiona. Hypodermisen injektioneulan saa kiinnittää ruiskuun vasta juuri ennen injektion antamista neulan mahdollisen tukkeutumisen välttämiseksi.
Ihon alle annettava MabThera pitää antaa injektiona vatsanpeitteiden ihon alle eikä sitä saa koskaan antaa ihoalueille, joissa on punoitusta, mustelmia, aristusta, kovettumia, eikä alueille, joilla on luomia tai arpia.

Injektion antamisesta muille kehon alueille ei ole tietoa, joten injektioiden anto on rajoitettava vatsanpeitteisiin.

Ihon alle annettavan MabThera-valmisteen kanssa samanaikaisesti käytettävät muut ihon alle annettavat lääkkeet tulisi mieluiten injisoida eri antokohtaan.

Jos injektion antaminen keskeytetään, sen antoa voidaan jatkaa samaan kohtaan tai kohtaa voidaan tarvittaessa vaihtaa.

Infuusion anto laskimoon:
Ks. annostusohjeet ja antotapa MabThera 100 mg ja 500 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedoista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, hiiren proteiineille, hyaluronidaasille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kohdan 4.4 tiedot liittyvät MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon hyväksyttyihin käyttöaiheisiin (*non-Hodgkin-lymfooman hoito [vahvuus 1400 mg] ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoito [vahvuus 1600 mg]*). Ks. muihin käyttöaiheisiin liittyvät tiedot MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon valmisteyhteenvedoista.

Ihon alle annettavaa MabThera-valmistetta ei suositella käytettäväksi monoterapiana III–IV levinneisyysasteen follikulaarisen lymfooman hoitoon, kun tauti on solunsalpaajille resistentti tai kun tauti on uusiutunut kahdesti tai useammin solunsalpaajahoidon jälkeen, koska kerran viikossa annetun ihonalaisen annostelun turvallisuutta ei ole varmistettu.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

MabTheran käyttöön saattaa liittyä suurentunut progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riski. Potilaita on säännöllisin väliajoin seurattava kaikkien uusien tai pahenevien, mahdollisesti PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. Jos PML:ää epäillään, annostelu on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu. Lääkärin tulee arvioida potilaan oireita selvittääkseen viittaavatko ne neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos näin on, ovatko oireet mahdollisesti PML:ään viittaavia. Neurologin konsultaatiota on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Jos PML:ää epäillään, lisätutkimuksia on harkittava. Tällaisia lisätutkimuksia ovat mm. MRI-kuvaus (mieluummin varjoaineella tehtynä), JC-viruksen DNA:n testaus aivo-selkäydinnesteestä ja toistuvat neurologiset arvioinnit.

Lääkärin on oltava erityisen valpas PML:ään viittaavissa oireissa, joita potilas ei ehkä itse havaitse (esim. kognitiiviset, neurologiset ja psykiatriset oireet). Potilaita tulee myös neuvoa kertomaan hoidostaan lähiomaisilleen, koska on mahdollista, että he huomaavat sellaisia oireita, joista potilas itse ei ole tietoinen.

Jos potilaalle kehittyy PML, MabThera-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivajausta ja PML:ää sairastavilla potilailla on havaittu immuunijärjestelmän toipumisen jälkeen tilanteen vakaantumista tai kohentumista. On edelleen epäselvää, voivatko PML:n varhainen havaitseminen ja MabThera-hoidon keskeyttäminen johtaa tilanteen samankaltaiseen vakaantumiseen tai kohentumiseen.

Infusioon/antoon liittyvät reaktiot

MabThera-hoidon yhteydessä on esiintynyt infuusioon/antoon liittyneitä reaktioita, jotka saattavat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen. Sytokiinioireyhtymä ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa akuuteista yliherkkyysreaktioista.

Tällaiset reaktiot, kuten sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysisyndrooma sekä anafylaktiset ja yliherkkyysreaktiot, on kuvattu jäljempänä. Ne eivät liity spesifisesti MabTheran antoreittiin ja niitä voidaan havaita myös muiden lääkemuotojen käytön yhteydessä.

MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon käytössä on valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoitu vaikea-asteisia, kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Ne ovat ilmaantuneet 30 minuutista 2 tuntiin ensimmäisen laskimoon annettavan MabThera-infuusion aloittamisen jälkeen. Näille reaktioille tyypillistä olivat keuhkotapahtumat ja joissakin tapauksissa nopea tuumorilyysi ja tuumorilyysisyndrooman piirteet sekä lisäksi kuume, vilunväristykset, kankeus, hypotensio, urtikaria, angioödeema ja muut oireet (ks. kohta 4.8).

Vakavaan sytokiinioireyhtymään kuuluu vaikea hengenahdistus, johon usein liittyy bronkospasmia ja hypoksiaa. Lisäksi esiintyy kuumetta, vilunväristyksiä, jäykkyyttä, urtikariaa ja angioödeemaa. Tähän reaktioon voi myös liittyä tuumorilyysisyndrooman oireita, kuten hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi) ja lisäksi akuutti hengitystoiminnan pettäminen ja kuolema. Akuuttiin

hengitystoiminnan pettämiseen voi liittyä esim. interstitielli keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuvissa. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten yhden tai kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Huonon lopputuloksen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on/on ollut keuhkojen vajaatoimintaa, sekä niillä, joilla on tuumori-infiltraatteja keuhkoissa. Näiden potilaiden hoidossa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta. Vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa infuusio on heti lopetettava (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava aggressiivista oireidenmukaista hoitoa. Kliinisten oireiden vähennyttyä saattaa jälleen seurata niiden paheneminen, joten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, kunnes tuumorilyysisyndrooma ja keuhkoinfiltraatit ovat hävinneet tai on todettu, että niitä ei ole. Vakava sytokiinioireyhtymä on uusiutunut vain harvoissa tapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kaikkien oireiden häviämisen jälkeen.

Jos potilaan kasvaintaakka on suuri tai verenkierrossa on paljon ($\geq 25 \times 10^9$/l) syöpäsoluja, vakavan sytokiinioireyhtymän riski saattaa olla suurempi ja potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta ja heitä on seurattava erityisen huolellisesti koko ensimmäisen infuusion ajan. Lääkärin on harkittava tavallista hitaamman infuusionopeuden käyttöä ensimmäisen infuusion ajan tai annoksen jakamista kahdelle päivälle ensimmäisen syklin aikana ja myös seuraavien syklien aikana, jos veren lymfosyyttimäärä yhä ylittää 25×10^9/l.

Anafylaktisia ja muita yliherkkyysreaktioita on raportoitu proteiinien laskimonsisäisen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiinireaktion kohdalla, todelliset yliherkkyysreaktiot useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyysreaktion hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä eli adrenaliinia, antihistamiineja ja glukokortikoideja on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että MabThera-hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio. Anafylaktisen reaktion kliiniset oireet voivat vaikuttaa sytokiinireaktion kliinisiltä oireilta (kuvattu edellä). Yliherkkyyteen liittyviä oireita on raportoitu harvemmin kuin sytokiinireaktion oireita.

Muita yksittäisissä tapauksissa raportoituja infuusion liittyviä reaktioita ovat sydäninfarkti, eteisvärinä, pulmonaarinen ödeema ja akuutti ohimenevä trombosytopenia.

Koska MabThera-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpainelääkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen infuusion antamista.

Erilaisia infuusioon liittyviä haittavaikutuksia on havaittu 77 %:lla laskimoon annettavalla MabTheralla hoidetuista potilaista (muun muassa sytokiinioireyhtymä, johon liittyy hypotensiota ja bronkospasmia, ilmeni 10 %:lla potilaista) ks. kohta 4.8. Nämä oireet menevät yleensä ohi, kun MabThera-infuusio keskeytetään ja potilaalle annetaan antipyreettistä lääkettä, antihistamiinia sekä joskus tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Vakavien reaktioiden varalta, ks. edellä mainittu sytokiinioireyhtymä.

Antoon liittyviä reaktioita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa enimmillään 50 %:lla ihon alle annettavalla MabTheralla hoidetuista potilaista. Reaktiot ilmaantuivat 24 tunnin kuluessa ihon alle annetusta injektiosta ja niitä olivat pääasiassa ihon punoitus, kutina, ihottuma ja injektiokohdan reaktiot, kuten kipu, turvotus ja punoitus. Reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia (asteen 1 tai 2) ja luonteeltaan ohimeneviä (ks. kohta 4.8).

Paikalliset ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä MabTheraa ihon alle kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla. Oireita olivat kipu, turvotus, kovettuma, verenvuoto, ihon punoitus, kutina ja ihottuma (ks. kohta 4.8). Joitakin paikallisia ihoreaktioita ilmaantui myöhemmin kuin 24 tunnin kuluttua ihon alle annetun MabThera-hoidon jälkeen. Ihonalaisen MabThera-annostelun jälkeen havaitut paikalliset ihoreaktiot olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät ilman erityistä hoitoa.

Kaikille potilaille on aina annettava täysi annos MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa infuusiona laskimoon ennen siirtymistä ihon alle annettavaan MabThera-hoitoon. Lääkkeen antoon liittyvän reaktion esiintymisriski on yleensä suurin ensimmäisessä syklissä. Kun MabThera-hoito

aloitetaan antamalla lääke infuusiona laskimoon, lääkkeen antoon liittyvät reaktiot ovat paremmin hoidettavissa hidastamalla infuusionopeutta tai lopettamalla infuusion antaminen laskimoon.

Jos potilaalle ei ole voitu antaa täyttä MabThera-annosta infuusiona laskimoon ennen suunniteltua siirtymistä toisen lääkemuodon käyttöön, potilaalle on seuraavissakin sykleissä annettava MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa kunnes laskimoon on annettu täysi annos onnistuneesti. Siirtyminen ihon alle annettavaan MabTheraan voi siten tapahtua vasta toisessa tai myöhemmissä hoitosykleissä.

MabTheran ihon alle annettava lääkemuoto, samoin kuin laskimoon annettava lääkemuoto, on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen tarkassa valvonnassa paikassa, jossa elvytysvälineet ovat välittömästi saatavissa. Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolia ja difenhydramiinia, pitäisi aina antaa ennen jokaista ihon alle annettavaa MabThera-annosta. Glukokortikoidien antamista esilääkityksenä pitää myös harkita.

Potilasta on tarkkailtava vähintään 15 minuutin ajan ihonalaisen MabThera-annostelun jälkeen. Pidempi tarkkailuaika saattaa olla aiheellinen, jos potilaalla on suurentunut yliherkkyysreaktioiden riski.

Potilaita on kehotettava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos vaikeaan yliherkkyyteen tai sytokiinioireyhtymään viittaavia oireita ilmaantuu milloin tahansa lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Sydänvaivat

Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt MabTheralla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus ja/tai joille on annettu kardiotoksista kemoterapiaa, on siksi seurattava huolellisesti.

Hematologinen toksisuus

Vaikka MabThera ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa MabThera-hoitoa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on $< 1,5 \times 10^9$/l ja/tai trombosyyttien määrä $< 75 \times 10^9$/l, sillä tästä potilasryhmästä kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti. MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa on annettu 21:lle autologisen luuydinsiirron saaneelle potilaalle ja muille sellaisiin riskiryhmiin kuuluville potilaille, joiden luuytimen toiminnan voitiin olettaa olevan heikentynyt. Kummassakaan edellä mainitussa potilasryhmässä ei esiintynyt myelotoksisuutta.

MabThera-hoidon aikana on otettava täydellinen verenkuva mukaan lukien neutrofiili- ja trombosyyttimäärät.

Infektiot

Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä MabThera-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). MabTheraa ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vaikea infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3).

MabThera-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakaville infektioille (ks. kohta 4.8).

MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa saaneilla potilailla on raportoitu B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista mukaan lukien fataalia fulminanttia maksatulehdusta. Suurin osa näistä potilaista oli altistunut myös sytotoksiselle solunsalpaajahoidolle. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen MabThera-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa MabThera-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin

erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on hyvin harvoin raportoitu PML:aa, kun MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa on käytetty non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon (ks. kohta 4.8). Suurin osa potilaista oli saanut MabTheraa solunsalpaajahoidon tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä.

Enteroviraalista meningoenkefaliittia, myös fataalia, on raportoitu rituksimabi-annostelun jälkeen.

Infektioita koskeva virheellinen negatiivinen serologinen testitulos
Koska serologiset testit voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia, vaihtoehtoisia diagnosointityökaluja on harkittava potilaille, joilla on harvinaiseen infektiotautiin viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

Rokotukset

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu MabThera-hoidon jälkeen non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella. MabThera-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita. Hoitovaste inaktivoiduille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Ei-satunnaistetussa tutkimuksessa rokotteiden vasteita verrattiin potilailla, jotka saivat MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa monoterapiana uusiutuneeseen matala-asteiseen non-Hodgkin-lymfoomaan, ja terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Vaste tetanus tehosterokotukselle oli heikompi MabThera-ryhmässä (16 %) kuin verrokkiryhmässä (81 %). Myös vaste Keyhole Limpet haemocyan (KLH) -neoantigeenille oli heikompi MabThera-ryhmässä (4 %) verrattuna verrokkiryhmään (69 %). Molemmissa tapauksissa vasteeksi arvioitiin yli 2-kertainen lisäys vasta-ainetitterissä.

Keskimääräiset hoitoa edeltäneet vasta-ainetitterit lukuisia antigeeneja vastaan (pneumokokki, influenssa A, sikotauti, vihurirokko ja vesirokko) säilyivät vähintään 6 kuukautta MabThera-hoidon jälkeen.

Ihoreaktiot

Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys MabTheraan, hoito on lopetettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä hetkellä MabTheran ja muiden lääkeaineiden mahdollisista interaktioista on rajallisesti tietoa.

Samanaikainen MabThera-hoito ei näyttänyt vaikuttavan fludarabiinin tai syklofosfamidin farmakokinetiikkaan. Hoito fludarabiinilla ja syklofosfamidilla ei myöskään aiheuttanut selvää vaikutusta MabTheran farmakokinetiikkaan.

Potilaat, joilla on humaani vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai lääkevasta-aineita (ADA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyysreaktioita, kun heille annetaan diagnostista tai terapeuttista monoklonaalista vasta-ainetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Rituksimabin retentioajan tiedetään olevan pitkä potilailla, joilla on vähän B-soluja. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi huolehdittava raskauden tehokkaasta ehkäisystä MabThera-hoidon aikana ja 12 kuukautta MabThera-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

IgG-immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

Vastasyntyneiden lasten B-solupitoisuuksia raskaudenaikaisen MabThera-altistuksen jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. MabTheran käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävää, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solumäärän ohimenevää vähenemistä ja lymfosytopeniaa on kuitenkin jonkin verran raportoitu raskauden aikana MabTheralle altistuneiden naisten vastasyntyneillä vauvoilla. Eläinkokeissa on havaittu samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Siksi MabTheraa ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

Imetys

Vähäiset tiedot rituksimabin erittymisestä rintamaitoon viittavat siihen, että rituksimabin pitoituudet rintamaidossa ovat hyvin pienet (lapsen saama suhteellinen annos alle 0,4 %). Muutamien rintaruokittujen vauvojen jatkoseurannassa huomattiin normaalia kasvua ja kehitystä 2 ikävuoteen asti. Koska nämä tiedot ovat rajalliset ja pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat edelleen tuntemattomia, imettämistä ei suositella rituksimabihoidon aikana eikä mieluiten 6 kuukauteen rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia MabThera-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, vaikka farmakologinen vaikutus ja tähän mennessä raportoidut haittavaikutukset viittaavat siihen, että MabTheralla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa annetut tiedot liittyvät MabTheran onkologiseen käyttöön. Ks. autoimmuunitauteihin liittyviä käyttöaiheita koskevat tiedot MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon valmisteyhteenvedosta.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuusprofiili oli kehitysohjelman aikana verrannollinen laskimoon annettavan lääkemuodon turvallisuusprofiilin kanssa paikallisia ihoreaktioita lukuun ottamatta. Paikalliset ihoreaktiot, injektiokohdan reaktiot mukaan lukien, olivat hyvin yleisiä MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneilla potilailla. Paikallisia ihoreaktioita raportoitiin esiintyneen faasin III SABRINA-tutkimuksessa (BO22334) enimmillään 20 %:lla MabTheraa ihon alle saaneista potilaista. Yleisimmät paikalliset ihoreaktiot MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä olivat injektiokohdan punoitus (13 %), injektiokohdan kipu (7 %) ja injektiokohdan turvotus (4 %). Ihon alle annetun hoidon yhteydessä havaitut tapahtumat olivat lieviä tai kohtalaisia lukuun ottamatta yhdellä potilaalla raportoitua asteen 3 paikallista ihoreaktiota (injektiokohdan ihottuma) ensimmäisen ihon alle annetun MabThera-injektion jälkeen (sykli 2).

Kaikkien vaikeusasteiden paikalliset ihoreaktiot olivat MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä yleisimpiä ensimmäisen ihon alle annetun injektion syklissä (sykli 2) ja tämän jälkeen toisen injektion yhteydessä. Ilmaantuvuus väheni seuraavien injektioiden yhteydessä.

MabTheran ihonalaisen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

MabTheran ihon alle annettavaan lääkemuodon antoon liittyvää akuuttien reaktioiden riskiä arvioitiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa, joissa oli mukana follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita hoidon induktio- ja ylläpitovaiheessa (SABRINA/BO22334) tai yksinomaan ylläpitovaiheessa (SparkThera/BP22333). Vaikea-asteisia antoon liittyviä reaktioita (asteen ≥ 3) raportoitiin SABRINA-tutkimuksessa MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon annon jälkeen kahdella potilaalla (2 %). Nämä tapahtumat olivat asteen 3 injektiokohdan ihottuma ja suun kuivuminen. SparkThera-tutkimuksessa ei raportoitu vaikea-asteisia antoon liittyviä reaktioita.

MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Kokemukset non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

MabTheran yleinen turvallisuusprofiili non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin. Näitä potilaita oli hoidettu joko MabThera-monoterapialla (induktiohoitona tai ylläpitohoitona induktiohoidon jälkeen) tai yhdistelmähoidolla solunsalpaajien kanssa.

MabTheralla hoidetuilla potilailla yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvät reaktiot, joita esiintyi suurimmalla osalla potilaista ensimmäisen rituksimabi-infuusion aikana. Infuusioreaktioiden esiintyvyys laskee huomattavasti seuraavien infuusioiden yhteydessä ja on vähäisempi kuin 1 % kahdeksannen MabThera-annoksen jälkeen.

Infektiotapahtumia (lähinnä bakteeri- ja virusinfektioita) esiintyi kliinisissä tutkimuksissa noin 30–55 %:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista ja 30–50 %:lla kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavista potilaista.

Yleisimmin raportoidut tai havaitut vakavat haittavaikutukset olivat:

- Infuusioon liittyvät reaktiot (mukaan lukien sytokiini- ja tuumorilyysioireyhtymät), ks. kohta 4.4.
- Infektiot, ks. kohta 4.4.
- Sydänvaivat, ks. kohta 4.4.

Muihin raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen ja progressiivinen multifokaalinen enkefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten yleisyydet MabThera-monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajien kanssa on koottu alla olevaan taulukkoon (Taulukko 1). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10000, < 1/1000), hyvin harvinaiset (< 1/10000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on listattu sarakkeessa ”Tuntematon”. Näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida.

Haittavaikutustaulukko

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat MabTheraa monoterapiassa/ylläpitohoitona tai yhdistettynä solunsalpaajiin

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Bakteeri-infektio, virusinfektio, +keuhkoputken-tulehdus	Verenmyrkytys, +keuhkokuume, +kuumeinen infektio, +herpes zoster, +hengitystie-infektio, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, +akuutti keuhkoputken tulehdus, +sivuontelo-tulehdus, B-hepatiitti[1]		Vakava virusinfektio[2]		Enteroviraalinen meningo-enkefaliitti[2, 3]
Veri ja imukudos	Neutropenia, leukopenia, +kuumeinen neutropenia, +trombosyto-penia	Anemia, +pansytopenia, +granulosyto-penia	Koagulaatio-häiriö, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasoissa[4]	Viivästynyt neutropenia[4]
Immuuni-järjestelmä	Infuusioon liittyvät reaktiot[5], angioödeema	Yliherkkyys		Anafylaksia	Tuumorilyysi-syndrooma, sytokiinioire-yhtymä[5], seerumitauti	Infuusioon liittyvä akuutti palautuva trombosyto-penia[5]
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia, painonlasku, perifeerinen ödeema, kasvoödeema, kohonnut LDH, hypokalsemia				
Psyykkiset häiriöt			Depressio, hermostuneisuus			
Hermosto		Parestesia, hypoestesia, agitaatio, unettomuus, vasodilataatio, huimaus, ahdistuneisuus	Dysgeusia		Perifeerinen neuropatia, kasvohermo-halvaus[6]	Kraniaalinen neuropatia, muiden aistien menetys[6]
Silmät		Kyynelnesteen erityshäiriö, konjunktiviitti			Vaikea näönmenetys[6]	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetys[6]

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Sydän		+Sydäninfarkti[5 ja 7], arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	+Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventrikulaarinen takykardia, +ventrikulaarinen takykardia, +angina, +sydänlihas-iskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt[5 ja 7]	Sydämen vajaatoiminta[5 ja 7]	
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosyto-klastinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi[5], hengityselin-sairaus, rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus[8]	Hengitysvaje[5]	Keuhkoinfil-traatit
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentamien, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, nieluärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatus-kanavan perforaatio[8]	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, +alopesia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, +iho-oireet			Vaikea rakkulainen ihoreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)[8]	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten vajaatoiminta[5]	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointi-suus, vilustumisen kaltaiset oireet, +uupumus, +vilunväristyk-set, +usean elimen toimintavajaus[5]	Infuusiokohdan kipu			
Tutkimukset	Alentuneet IgG-pitoisuudet					

Esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaismäärään (kaikki vakavuusasteet mukaan luettuina), lukuun ottamatta niitä haittavaikutuksia, jotka on merkitty "+". Niiden esiintymistiheys perustuu vain vakaviin tapauksiin (≥ 3 aste NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen mukaisesti). Tutkimuksissa vain suurin havaittu esiintymistiheys on raportoitu.
[1] Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti
[2] Katso myös kohta Infektiot edempänä.
[3] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa
[4] Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset edempänä.
[5] Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot edempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.
[6] Kraniaaliseen neuropatiaan viittaavat signaalit ja oireet, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta MabThera-hoidon päättymisen jälkeen.
[7] Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoksista solunsalpaajahoitoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.
[8] Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän MabThera-haarassa verrattuna kontrollihaaraan: hematotoksisuus, neutropeeninen infektio, virtsatietulehdus, aistihäiriöt, kuume.

Infuusioon liittyvän reaktion tunnusmerkkejä ja oireita raportoitiin MabTheran laskimoon annettavalla lääkemuodolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yli 50 %:lla potilaista, ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen infuusion yhteydessä, tavallisesti sen ensimmäisen kahden tunnin kuluessa. Näihin oireisiin kuuluivat pääasiallisesti kuume, vilunväristykset ja jäykkyys. Muita oireita olivat ihon punoitus, angioödeema, bronkospasmi, oksentelu, pahoinvointi, urtikaria/ihottuma, väsymys, päänsärky, nieluärsytys, nuha, kutina, kipu, takykardia, hypertensio, hypotensio, hengenahdistus, ruoansulatushäiriö, astenia ja tuumorilyysisyndrooman piirteitä. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (kuten bronkospasmia ja hypotensiota) esiintyi korkeintaan 12 %:ssa tapauksista. Lisäksi muutamissa tapauksissa raportoitiin sydäninfarktia, eteisvärinää, keuhkoödeemaa ja akuuttia palautuvaa trombosytopeniaa. Seuraavien raportoitujen haittavaikutuksien yleisyys on vähäinen tai tuntematon: olemassa olevien sydänsairauksien paheneminen (esim. angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta), sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, eteisvärinä), keuhkoödeema, usean elimen toiminnanvajaus, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta ja hengitysvaje. Seuraavilla laskimoon annetuilla infuusiokerroilla infuusioon liittyvien oireiden esiintyvyys väheni selvästi ja niitä havaittiin < 1 %:lla potilaista kahdeksanteen MabThera-hoitosykliin mennessä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
MabThera aiheuttaa B-solujen vähäisyyttä noin 70–80 %:lla potilaista, mutta vain pienellä osalla seerumin immunoglobuliinien määrä laskee.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa raportoitiin MabTheraa saavien haarassa enemmän paikallisia Candida-infektioita ja herpes zoster -infektioita. Vaikeita infektioita raportoitiin noin 4 %:lla potilaista, joita hoidettiin MabThera-monoterapialla. Seurantaryhmään verrattuna infektioiden kokonaisesiintyvyyden lisääntymistä (mukaan lukien asteet 3 ja 4) havaittiin MabThera-ylläpitohoitoa (pisimmillään 2 vuotta) saavassa ryhmässä. Kahden vuoden ylläpitojakson aikana ei ilmaantunut

kumulatiivista infektioiden aiheuttamaa toksisuutta. Lisäksi muita vakavia virusinfektioita raportoitiin MabThera-hoidon yhteydessä. Kyseessä oli joko uusi infektio tai olemassa olevan infektion uudelleen aktivoituminen tai paheneminen. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Enemmistö potilaista oli saanut MabTheraa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, vesirokkovirus ja herpes simplex -virus), JC-viruksen (PML), enteroviruksen (meningoenkefaliitti) ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4). Taudin etenemisen ja toistohoidon jälkeen ilmenneitä kuolemaan johtaneita PML-tapauksia on myös raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu potilailla, joista suurin osa sai MabTheraa yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa. MabTheralle altistuneilla, Kaposin sarkoomaa sairastavilla potilailla on havaittu kyseisen taudin etenemistä. Nämä tapaukset ilmenivät hyväksyttyjen käyttöaiheiden ulkopuolella ja suurin osa potilaista oli HIV-positiivisia.

Hematologiset haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa MabTheraa annettiin monoterapiana 4 viikon ajan, pienellä osalla potilaista esiintyi hematologisia poikkeavuuksia, jotka olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Potilailla raportoitiin vaikeaa asteiden 3 ja 4 neutropeniaa 4,2 %, anemiaa 1,1 % ja trombosytopeniaa 1,7 %. MabTheran ylläpitohoidossa (pisimmillään 2 vuotta) asteiden 3 ja 4 leukopeniaa ja neutropeniaa raportointiin useammin MabThera-ryhmässä kuin seurantaryhmässä. Leukopenia: MabThera-ryhmässä 5 % ja seurantaryhmässä 2 %. Neutropenia: MabThera-ryhmässä 10 % ja seurantaryhmässä 4 %. Trombosytopenian esiintyvyys oli matala (< 1 %, asteet 3 ja 4), eikä tutkimushaarojen välillä havaittu eroa. Tutkimuksissa, joissa MabTheraa käytettiin yhdessä solunsalpaajien kanssa, seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys hoitojakson aikana oli yleensä korkeampi verrattuna pelkkään solunsalpaajahoitoon: asteiden 3 ja 4 leukopenia (88 % R-CHOP-ryhmässä vs. 79 % CHOP-ryhmässä), neutropenia (24 % R-CVP-ryhmässä vs. 14 % CVP-ryhmässä; 97 % R-CHOP-ryhmässä vs. 88 % CHOP-ryhmässä). Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaviin verrattuna neutropeniaa esiintyi enemmän MabTheralla ja solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla, mutta tähän ei kuitenkaan liittynyt infektioiden eikä loistartuntojen määrän lisääntymistä. Anemian esiintyvyydessä ei havaittu eroa. Muutamia viivästyneen neutropenian tapauksia havaittiin yli neljä viikkoa viimeisen MabThera-infuusion jälkeen.

MabTheralla tehdyissä tutkimuksissa Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla on havaittu hoidon aloituksen jälkeen ohimenevää nousua seerumin IgM-tasoissa, mihin saattaa liittyä veren viskositeetin nousua ja siihen yhteydessä olevia oireita. Ohimenevä IgM-tason nousu palautui tavallisesti ainakin perustasolle neljän kuukauden sisällä.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa MabTheraa annettiin monoterapiana, kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia raportoitiin 18,8 %:lla potilaista. Useimmin ilmoitetut haitat olivat hypotensio ja hypertensio. Infuusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiaa (mukaan lukien ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takykardia) ja angina pectorista raportoitiin. Ylläpitohoidossa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli samankaltainen MabTheralla hoidetuilla potilailla ja seurantaryhmissä. Sydäntapahtumia raportoitiin vakavina haittavaikutuksina (mukaan lukien eteisvärinä, sydäninfarkti, vasemman kammion vajaatoiminta, sydänlihaksen hapenpuute) 3 %:lla MabThera-ryhmän potilaista ja < 1 %:lla seurantaryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa, sydämen rytmihäiriöiden asteiden 3 ja 4, pääasiassa supraventrikulaaristen häiriöiden, kuten takykardian ja eteislepatuksen/eteisvärinän, esiintyvyys oli suurempi R-CHOP-ryhmässä (14 potilasta, 6,9 %) verrattuna CHOP-ryhmään (3 potilasta, 1,5 %). Kaikki edellä mainitut sydämen rytmihäiriöt tapahtuivat joko MabThera-infuusion yhteydessä tai niihin liittyi altistavia tekijöitä, kuten kuume, infektio, akuutti sydäninfarkti tai jo olemassa oleva hengityselimiin liittyvä tai kardiovaskulaarinen sairaus. R-CHOP- ja CHOP-ryhmien välillä ei havaittu eroa muiden, sydämeen kohdistuvien asteiden 3 ja 4 haittatapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan, sydänlihassairauden tai sepelvaltimotaudin oireiden suhteen.

Hengityselimet
Interstitiaalisia keuhkotautitapauksia (joskus kuolemaan johtavia) on raportoitu.

Neurologiset häiriöt
Hoitojakson aikana (hoidon induktiovaihe, joka oli enintään kahdeksan hoitosyklin R-CHOP-hoito) R-CHOP-ryhmästä neljä potilasta (2 %), joilla kaikilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, sai tromboembolisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboembolisten haittatapahtumien esiintyvyydessä ei havaittu eroa hoitoryhmien välillä. Sitä vastoin kolme potilasta (1,5 %) CHOP-ryhmästä koki aivoverisuonitapahtumia, jotka kaikki sattuivat seurantajakson aikana.

Tapauksia posteriorisesta palautuvasta enkefalopatia-oireyhtymästä (PRES)/palautuvasta posteriorisesta leukoenkefaliitti-oireyhtymästä (RPLS) on raportoitu. Tunnusmerkkeihin ja oireisiin kuuluvat muun muassa näköhäiriöt, pääsärky, kouristuskohtaukset ja muutokset mielialassa, ja johon voi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi pitää varmentaa aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä kuten muu perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen lääkitys ja/tai solusalpaajahoito.

Ruoansulatuselimistö
Ruoansulatuskanavan perforaatioita on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet MabTheraa non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Suurimmassa osassa tapauksista MabTheraa annettiin yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

IgG-pitoisuus
Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin MabTheran käyttöä ylläpitohoidossa uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, seerumin IgG-pitoisuuksien mediaanit olivat induktiohoidon jälkeen alle viitealueen alarajan (eli < 7 g/l) sekä seuranta- että MabThera-ryhmissä. Tämän jälkeen seurantaryhmässä IgG-pitoisuuden mediaani suureni viitealueen alarajan yläpuolelle, mutta pysyi muuttumattomana MabThera-ryhmässä. Kahden vuoden hoitojakson aikana potilaita, joiden IgG-pitoisuudet olivat alle viitealueen alarajan, oli noin 60 % MabThera-ryhmässä, kun taas näiden potilaiden osuus pieneni seurantaryhmässä (36 % kahden vuoden kuluttua).

Iho- ja ihonalainen kudos
Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

Erityisryhmien potilaat - MabThera-monoterapia
Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat):
Haittavaikutusten kaikkien asteiden, myös asteiden 3 ja 4, esiintyvyys oli samanlainen iäkkäillä potilailla ja nuoremmilla (< 65-vuotiaita) potilailla.

Sairaus, johon liittyy suuri tautimassa:
Asteiden 3 ja 4 haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeampi potilailla, joilla oli suuri tautimassa, kuin potilailla ilman suurta tautimassaa (25,6 % vs. 15,4 %). Haittavaikutusten kaikkien asteiden esiintyvyys oli samanlainen näissä kahdessa ryhmässä.

Uusintahoito:
Uudelleen hoidetuilla potilailla, jotka saivat toistuvia MabThera-hoitojaksoja, raportoitiin saman verran haittavaikutuksia kuin ensimmäisen hoitojakson saaneilla potilailla (kaikki asteet sekä asteiden 3 ja 4 haittavaikutukset).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tehdyistä kliinisissä tutkimuksissa ihmisille on rajoitetusti tietoa saatavilla suuremmista kuin hyväksytyistä laskimoon annettavista MabTheran annoksista. Suurin ihmisellä tutkittu laskimoon annettu MabThera-annos on tähän mennessä ollut 5000 mg (2250 mg/m^2), jota tutkittiin annoseskalaatiotutkimuksessa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja ei ilmennyt.
Jos potilas saa yliannoksen, infuusion anto on välittömästi keskeytettävä ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Kolme potilasta sai ihon alle annettavalla MabThera-valmisteella tehdyssä SABRINA-tutkimuksessa (BO22334) tahattomasti enimmillään rituksimabin maksimiannoksen 2780 mg ihon alle annettavaa lääkemuotoa laskimoon ilman haitallisia vaikutuksia. Jos potilas saa yliannoksen tai lääkehoidossa tapahtuu virhe, potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu viisi MabTheran yliannostustapausta. Kolmessa tapauksessa ei raportoitu haittatapahtumia. Kaksi haittatapahtumaa raportoitiin, toinen oli influenssan tapaisia oireita rituksimabiannoksella 1,8 g ja toinen oli fataali hengityslama rituksimabiannoksella 2 g.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC02

Ihon alle annettava MabThera-valmiste sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20), joka parantaa ihon alle tapahtuvassa annossa samanaikaisesti annettavien aineiden dispersiota ja imeytymistä.

Rituksimabi sitoutuu spesifisesti transmembraaniseen CD20-antigeeniin, joka on non-glykosyloitu fosfoproteiini. Tätä antigeenia esiintyy pre-B-soluissa ja kypsissä B-lymfosyyteissä. Yli 95 % B-solu non-Hodgkinin lymfoomista ilmaisee tätä antigeenia.

CD20:tä esiintyy normaaleissa ja maligneissa B-soluissa, mutta ei hematopoieettisissa kantasoluissa, pro-B-soluissa, normaaleissa plasmasoluissa eikä muussa terveessä kudoksessa. CD20-antigeeni ei internalisoidu vasta-aineen sitoutuessa eikä sitä irtoa solun pinnalta. CD20-antigeeni ei kierrä vapaana plasmassa, joten kilpailua vasta-ainesitoutumisesta ei esiinny.

Rituksimabin Fab-alayksikkö sitoutuu B-lymfosyytin CD20-antigeeniin ja Fc-alayksikkö voi aktivoida immuunijärjestelmän välittämänä B-solun tuhoutumisen. Mahdollisia efektorin välittämiä solun tuhoutumisen mekanismeja ovat $C1_q$-sitoutumisen laukaisema, komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), jota välittävät granulosyyttien, makrofagien ja NK-solujen pinnassa olevat Fcγ-reseptorit. Rituksimabin sitoutumisen B-lymfosyytin CD20-antigeeniin on myös osoitettu aiheuttavan ohjelmoitua solujen kuolemaa (apoptoosia).

Perifeeristen B-solujen määrät laskivat alle normaaliarvojen ensimmäisen MabThera-annoksen jälkeen. Pahanlaatuisten hematologisten tautien vuoksi hoidetuilla potilailla B-solujen palautuminen alkoi 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä ja yleensä arvot palasivat normaaleiksi 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaikka joillakin potilailla palautuminen voi kestää kauemmin (palautumisajan mediaani jopa 23 kuukautta hoidon aloituksesta). Nivelreumapotilailla perifeerisen veren B-solumäärä pieneni heti, kun potilaille oli annettu kaksi 1000 mg:n MabThera-infuusiota 14 vuorokauden välein. Perifeerisen veren B-solumäärä alkoi lisääntyä viikolla 24, ja merkkejä

solupopulaation uusiutumisesta havaittiin suurimmalla osalla potilaista viikkoon 40 mennessä riippumatta siitä, annettiinko MabTheraa yksinään vai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Kliininen kokemus ihon alle annettavasta MabTherasta non-Hodgkin-lymfooman hoitoon

Kliininen kokemus ihon alle annettavasta MabTherasta non-Hodgkin-lymfooman hoitoon perustuu tietoihin faasin III kliinisestä tutkimuksesta (SABRINA BO22334) follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavilla potilailla sekä faasin Ib annoshaku-/annosvarmistustutkimuksesta (SparkThera BP22333) follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla. Tutkimuksen BP22333 tulokset esitetään kohdassa 5.2.

Tutkimus BO22334 (SABRINA)
Kaksivaiheisessa faasin III, kansainvälisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkittiin aiemmin hoitamatonta follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon ja CHOP- tai CVP-hoidon yhdistelmän farmakokineettisen profiilin vertailukelpoisuutta sekä turvallisuutta ja tehoa verrattuna MabTheran laskimoon annettavaan lääkemuotoon yhdistelmänä CHOP- tai CVP-hoidon kanssa käytettynä.

Ensimmäisessä vaiheessa tavoitteena oli määrittää rituksimabin ihon alle annettava annos, jolla MabTheran ihon alle annettavalla lääkemuodolla saatiin vertailukelpoinen seerumin C_{trough}-pitoisuus verrattuna MabTheran laskimoon annettavaan lääkemuotoon, kun hoito annettiin osana induktiohoitona kolmen viikon välein (ks. kohta 5.2). Vaiheessa 1 mukaan otettiin aiemmin hoitamattomia potilaita (n=127), jotka sairastivat CD20-positiivista asteen 1, 2 tai 3a follikulaarista lymfoomaa.

Vaiheessa 2 tavoitteena oli saada lisätietoja ihon alle annettavan rituksimabin tehosta ja turvallisuudesta verrattuna laskimoon annettavaan rituksimabiin, kun käytettiin vaiheessa 1 tutkittuja ihon alle annettavia 1400 mg:n annoksia. Vaiheessa 2 mukaan otettiin aiemmin hoitamatonta CD20-positiivista asteen 1, 2 tai 3a follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita (n = 283).

Tutkimuksen koeasetelma oli kokonaisuudessaan identtinen kummassakin vaiheessa, ja potilaat satunnaistettiin kahteen seuraavaan hoitoryhmään:

- Ihon alle annettava MabThera (n = 205): ensimmäisessä syklissä MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa, minkä jälkeen 7 sykliä ihon alle annettavaa MabTheraa yhdistettynä enintään 8 syklin ajan annettavaan CHOP- tai CVP-solunsalpaajahoitoon kolmen viikon välein. MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa annettiin vakioannoksena 375 mg/m^2 kehon pinta-alan perusteella.
  Ihon alle annettavaa MabTheraa annettiin vakioannoksina 1400 mg.
  Vähintään osittaisen hoitovasteen (partial response, PR) saaneet potilaat siirtyivät ylläpitohoitoon MabTheran ihon alle annettavalla lääkemuodolla kerran 8 viikossa 24 kuukauden ajan.

- MabTheran laskimoon annettava lääkemuoto (n = 205): 8 sykliä MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa yhdistettynä enintään 8 syklin ajan annettavaan CHOP- tai CVP-solunsalpaajahoitoon 3 viikon välein. MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa käytettiin vakioannoksena 375 mg/m^2.
  Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen hoitovasteen (PR), siirtyivät ylläpitohoitoon MabTheran laskimoon annettavalla lääkemuodolla kerran 8 viikossa 24 kuukauden ajan.

SABRINA-tutkimuksen ensimmäiseen ja toiseen vaiheeseen osallistuneiden 410 potilaan tehotulokset (yhdistetty analyysi) esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2 Tehotulokset SABRINA-tutkimuksesta (BO22334) (hoitoaikeen mukainen ryhmä, ITT)

		Vaiheet 1–2 n = 410	
		Rituksimabi laskimoon annettava lääkemuoto (n = 205)	Rituksimabi ihon alle annettava lääkemuoto (n = 205)
ORR[a]	Vastearvio	84,9% (174)	84,4% (173)
	95% CI	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
CRR[a]	Vastearvio	31,7% (65)	32,2% (66)
	95% CI	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 391%]
PFS[b]	Osuus jolla PFS tapahtuma	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,90 [0.64%, 1,26%]	

ORR (overall response rate) = kokonaishoitovaste
CRR (complete response rate) = täydellinen hoitovaste
PFS, taudin etenemisestä vapaa elinaika (Progression-Free Survival) (tapahtuman, taudin etenemisen/relapsin tai mistä tahansa syystä tapahtuvan kuoleman suhde)
[a] – aloitushoidon jälkeen
[b] – lopullisen analyysin kohdalla (seuranta-ajan mediaani 58 kuukautta)

Eksploratiiviset analyysit osoittivat, että vastearviot kehon pinta-alan mukaan, solunsalpaajahoidon mukaan ja sukupuolen mukaan määritellyissä alaryhmissä eivät poikenneet merkittävästi hoitoaikeen mukaisesta (ITT) ryhmästä.

Immunogeenisuus
MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon kehitysohjelman tulokset osoittavat, että anti-rituksimabi vasta-aineiden muodostuminen ei eroa rituksimabin ihonalaisen ja laskimoon annostelun välillä. SABRINA-tutkimuksessa (BO22334) hoidosta aiheutuneiden tai sen myötä lisääntyneiden anti-rituksimabi vasta-aineiden tasot olivat alhaiset ja samankaltaiset sekä laskimonsisäisesti saaneessa ryhmässä että ihonalaisen annostelun ryhmässä (1,9 % ja 2 %). Hoidon myötä muodostuneiden tai lisääntyneiden anti-rHuPH20 vasta-aineiden ilmaantuvuus oli 8 % laskimon sisäisen annostelun ryhmässä ja 15 % ihonalaisen annostelun ryhmässä. Yhdelläkään niistä potilaista, joilla todettiin rHuPH20 vasta-aineita, ei todettu neutralisoivia vasta-aineita.

Kokonaisosuus niistä potilaista, joilla todettiin vasta-aineita rHuPH20:lle, säilyi yleisesti muuttumattomana kummankin kohortin koko seurantajakson ajan. Anti-rituksimabi vasta-aineiden tai vasta-aineiden kehittymisen rHuPH20:lle kliinistä merkitystä MabTheran ihon alle annettavalla lääkemuodolla annetun hoidon kannalta ei tiedetä.
Anti-rituksimabi vasta-aineilla tai rHuPH20 vasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon.

Kliininen kokemus MabThera infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä non-Hodgkin-lymfooman hoitoon

Follikulaarinen lymfooma

Yhdistelmähoito solunsalpaajien kanssa

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 322 aikaisemmin hoitamatonta, follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toisen ryhmän potilaille annettiin CVP-solunsalpaajahoitoa (syklofosfamidi 750 mg/m^2, vinkristiini 1,4 mg/m^2 aina 2 mg:n annokseen saakka päivänä 1 ja prednisolonia 40 mg/m^2/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan syklin ajan ja toisen ryhmän potilaille MabTheraa 375 mg/m^2 yhdistettynä CVP-hoitoon (R-CVP). MabThera annettiin jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Hoitoa sai kaikkiaan 321 potilasta, joilla teho voitiin arvioida (162 R-CVP-ryhmässä ja 159 CVP-ryhmässä). Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 53 kuukautta. Tutkimuksen primaarisella päätepisteellä (aika hoidon tehon menetykseen) mitattuna R-CVP-hoidolla saavutettiin merkittävä hyöty verrattuna CVP-hoitoon (27 kuukautta vs. 6,6 kuukautta, $p < 0,0001$, log-rank-testi). Kasvaimelle hoitovasteen (CR, CRu, PR) saaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ($p < 0,0001$, Chi-Square-testi) R-CVP-ryhmässä (80,9 %) verrattuna CVP-ryhmään (57,2 %). Verrattuna CVP-hoitoon R-CVP-hoito pidensi merkitsevästi aikaa taudin etenemiseen (33,6 kuukautta) tai kuolemaan (14,7 kuukautta), $p < 0,0001$, log-rank-testi. Hoitovasteen keston mediaani oli R-CVP-ryhmässä 37,7 kuukautta ja CVP-ryhmässä 13,5 kuukautta ($p < 0,0001$, log-rank-testi).

Hoitoryhmien välinen ero kokonaiselinajassa osoitti merkitsevän kliinisen eron ($p = 0,029$, keskuksen mukaan stratifioitu log-rank-testi): 53 kuukauden kohdalla eloonjäämisprosentti oli R-CVP-ryhmän potilailla 80,9 % ja CVP-ryhmän potilailla 71,1 %.

Tulokset kolmesta muusta satunnaistetusta tutkimuksesta, joissa MabTheraa käytettiin yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajien kanssa (CHOP, MCP, CHVP/interferoni-α), ovat myös osoittaneet vasteiden, aikaan sidonnaisten parametrien ja kokonaiselinajan merkittävää paranemista. Keskeiset tulokset kaikista neljästä tutkimuksesta on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 Yhteenveto neljän faasin III satunnaistetun tutkimuksen keskeisistä tuloksista. Tutkimuksissa selvitettiin MabTherasta saatavaa hyötyä erilaisten solunsalpaajahoitojen kanssa follikulaarisessa lymfoomassa.

Tutkimus	Hoito, potilaiden määrä	Seuranta-ajan mediaani (kk)	Kokonaishoitovaste (%)	Täydellinen hoitovaste (%)	Mediaani TTF/PFS/ EFS (kk)	Kokonais eloon-jääminen (%)
M39021	CVP: 159 R-CVP: 162	53	57 81	10 41	Mediaani TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 kk kohdalla 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP: 205 R-CHOP: 223	18	90 96	17 20	Mediaani TTF: 2,6 v Ei saavutettu p < 0,001	18 kk kohdalla 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP: 96 R-MCP: 105	47	75 92	25 50	Mediaani PFS: 28,8 Ei saavutettu p < 0,0001	48 kk kohdalla 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN: 183 R-CHVP-IFN: 175	42	85 94	49 76	Mediaani EFS: 36 Ei saavutettu p < 0,0001	42 kk kohdalla 84 91 p = 0,029

EFS – Tapahtumavapaa elinaika
TTP – Aika taudin etenemiseen tai kuolemaan
PFS – Taudin etenemisestä vapaa elinaika
TTF – Aika hoidon tehon menetykseen
Kokonaiseloonjääminen – eloonjääminen analysointihetkellä

Ylläpitohoito

Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma
Prospektiivisessa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa 1193 potilaalle, joilla oli aiemmin hoitamaton pitkälle edennyt follikulaarinen lymfooma, annettiin tutkijan valinnan mukaan induktiohoitona R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) tai R-FCM (n=44). Hoitovasteen sai yhteensä 1078 potilasta, joista 1018 oli satunnaistettu MabThera-ylläpitohoitoryhmään (n=505) tai seurantaryhmään (n=513). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. MabThera-ylläpitohoidossa annettiin kertainfuusio MabTheraa annoksella 375 mg/m^2 joka toinen kuukausi, kunnes tauti eteni tai pisimmillään 2 vuoden ajan.

Ennalta määritelty primaarianalyysi tehtiin, kun seuranta-aika (mediaani) oli 25 kuukautta satunnaistamisesta. Siinä havaittiin, että ylläpitohoito MabTheralla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna seurantaryhmän potilaisiin, joilla oli aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma (taulukko 4).

Primaarianalyysissa osoitettiin MabTheran ylläpitohoidosta merkittävää hyötyä myös seuraavissa toissijaisissa päätetapahtumissa: tapahtumavapaa elinaika (EFS), aika seuraavaan lymfoomahoitoon (TNLT), aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (TNCT) ja kokonaishoitovaste (ORR) (taulukko 4).

Tiedot tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden pidennetystä seurannasta (seurannan keston mediaani 9 vuotta) vahvistivat MabThera-ylläpitohoidon pitkäaikaishyödyt seuraavien päätetapahtumien suhteen: taudin etenemisestä vapaa elinaika, tapahtumavapaa elinaika, aika seuraavaan lymfoomahoitoon ja aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (taulukko 4).

Taulukko 4 Yhteenveto MabThera-ylläpitohoidon vs. seurantaryhmän tehoa koskevista tuloksista tutkimussuunnitelmassa määritellyssä primaarianalyysissa ja 9 vuoden (mediaani) seurannan jälkeen (loppuanalyysi)

	Primaarianalyysi (seuranta-ajan mediaani 25 kuukautta)		**Loppuanalyysi (seuranta-ajan mediaani 9,0 vuotta)**	
	Seuranta N = 513	**MabThera N = 505**	**Seuranta N = 513**	**MabThera N = 505**
Primaarinen teho				
PFS (mediaani)	NR	NR	4,06 vuotta	10,49 vuotta
log-rank-testin p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
riskin vähenemä	50 %		39 %	
Sekundaarinen teho				
OS (mediaani)	NR	NR	NR	NR
log-rank-testin p-arvo	0,7246		0,7948	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riskin vähenemä	11 %		-6 %	
EFS (mediaani)	38 kuukautta	NR	4,04 vuotta	9,25 vuotta
log-rank-testin p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riskin vähenemä	46 %		36 %	
TNLT (mediaani)	NR	NR	6,11 vuotta	NR
log-rank-testin p-arvo	0,0003		< 0,0001	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riskin vähenemä	39 %		34 %	
TNCT (mediaani)	NR	NR	9,32 vuotta	NR
log-rank-testin p-arvo	0,0011		0,0004	
riskisuhde (95 %:n vaihteluväli)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riskin vähenemä	40 %		39 %	
ORR*	55 %	74 %	61 %	79 %
khiin neliö -testillä todettu p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
kerroinsuhde (95 %:n vaihteluväli)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Täydellisen vasteen osuus (CR/CRu)*	48 %	67 %	53 %	67 %
khiin neliö -testillä todettu p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
kerroinsuhde (95 %:n vaihteluväli)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* ylläpitohoidon/seurannan päättyessä; loppuanalyysin tulokset perustuvat 73 kuukauden seuranta-aikaan (mediaani).
NR: ei saavutettu kliinisen tiedonkeruun katkaisuajankohtana (not reached at time of clinical cut off), TNCT: aika seuraavaan solunsalpaajahoitoon (time to next chemotherapy treatment); TNLT: aika seuraavaan lymfoomahoitoon (time to next anti lymphoma treatment).

MabThera-ylläpitohoidon hyöty osoitettiin kaikissa tutkituissa ennalta määritellyissä alaryhmissä: sukupuoli (mies, nainen), ikä (< 60 vuotta, >= 60 vuotta), FLIPI-pisteet (<= 1, 2 tai >= 3), induktiohoito (R-CHOP, R-CVP tai R-FCM) riippumatta induktiohoidon hoitovasteen laadusta (CR, Cru tai PR). Ylläpitohoidon hyötyä selvittävissä eksploratiivisissä analyyseissä havaittiin, että iäkkäillä potilailla (> 70-vuotiaat) hyöty ei ollut yhtä selkeä, otanta oli kuitenkin pieni.

Uusiutunut/refraktorinen follikulaarinen lymfooma

Prospektiivisessa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa satunnaistettiin 465 uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta saamaan ensimmäisessä vaiheessa induktiohoitoa joko CHOP-yhdistelmällä (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni; n=231) tai MabTheran ja CHOP-hoidon yhdistelmällä (R-CHOP, n=234). Nämä kaksi hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa potilaiden perusominaisuuksien ja tautistatuksen suhteen. Kaikkiaan 334 potilasta, jotka saivat täydellisen tai osittaisen remission induktiohoidon jälkeen, satunnaistettiin toisessa vaiheessa saamaan joko MabThera-ylläpitohoitoa (n=167) tai seurantaan (n=167). MabThera-ylläpitohoidossa annettiin kertainfuusio MabTheraa annoksella 375 mg/m^2 joka 3. kuukausi, kunnes tauti eteni tai pisimmillään 2 vuoden ajan.

Lopullisessa tehoa koskevassa analyysissa olivat mukana kaikki potilaat, jotka oli satunnaistettu tutkimuksen molemmissa vaiheissa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 31 kuukautta havaittiin, että ennuste parani merkitsevästi uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka oli induktiovaiheessa satunnaistettu saamaan R-CHOP-hoitoa, verrattuna CHOP-hoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Induktiovaihe: yhteenveto CHOP- ja R-CHOP-hoitojen tehoa koskevista tuloksista (seuranta-ajan mediaani 31 kuukautta)

	CHOP	R-CHOP	p-arvo	Riskin väheneminen[1)]
Primaariset tehomuuttujat				
ORR[2)]	74 %	87 %	0,0003	NA
CR[2)]	16 %	29 %	0,0005	NA
PR[2)]	58 %	58 %	0,9449	NA

[1)] Estimaatit laskettiin riskisuhteina (hazard ratio)
[2)] Viimeinen tutkijan arvioima hoitovaste kasvaimeen. ”Primaarinen” tilastotesti ”hoitovasteen” mittaamiseen oli trenditesti (CR vs. PR vs. ei hoitovastetta, p < 0.0001).
Lyhenteet: NA, tietoa ei käytettävissä (not available); ORR, kokonaishoitovaste (overall response rate); CR, täydellinen hoitovaste (complete response); PR, osittainen hoitovaste (partial response)

Tutkimuksen ylläpitovaiheeseen satunnaistettujen potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta ajankohdasta, jolloin ylläpitohoitoon satunnaistaminen tapahtui. Ylläpitohoito MabTheralla johti primaarisen päätemuuttujan (PFS) kliinisesti merkittävään ja tilastollisesti merkitsevään paranemiseen verrattuna pelkkään seurantaan (p < 0,0001, log-rank-testi). Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) tarkoittaa aikaa ylläpitohoitoon satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen, taudin etenemiseen tai kuolemaan. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 42,2 kuukautta MabThera-ylläpitohoitoa saaneilla potilailla ja 14,3 kuukautta pelkässä seurannassa olleilla. Coxin regressioanalyysi osoitti, että etenevän taudin tai kuoleman riski pieneni 61 % MabThera-ylläpitohoitoa saaneilla potilailla verrattuna seurantaryhmään (95 %:n luottamusväli 45–72 %). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna niiden potilaiden osuus, jolla tauti ei edennyt, oli 78 % MabThera-ylläpitohoitoryhmässä ja 57 % seurantaryhmässä 12 kuukauden kohdalla. Kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi vahvisti, että MabThera-ylläpitohoidolla saavutettiin merkitsevä hyöty verrattuna potilaisiin, jotka olivat pelkässä seurannassa (p = 0,0039, log-rank-testi). MabThera-ylläpitohoito pienensi kuoleman riskiä 56 % (95 %:n luottamusväli 22–75 %).

Taulukko 6 Ylläpitovaihe: Yhteenveto MabThera-hoidon ja pelkän seurannan tehoa koskevista tuloksista (seuranta-ajan mediaani 28 kuukautta)

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	Seuranta (N = 167)	MabThera (N =167)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	*14,3*	*42,2*	*< 0,0001*	*61 %*
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	*NR*	*NR*	*0,0039*	*56 %*
Aika ennen uuden lymfoomahoidon aloittamista	*20,1*	*38,8*	*< 0,0001*	*50 %*
Taudista vapaa elinaika (DFS[a])	*16,5*	*53,7*	*0,0003*	*67 %*
Alaryhmäanalyysi Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)				
CHOP	*11,6*	*37,5*	*< 0,0001*	*71 %*
R-CHOP	*22,1*	*51,9*	*0,0071*	*46 %*
Täydellinen hoitovaste	*14,3*	*52,8*	*0,0008*	*64 %*
Osittainen hoitovaste	*14,3*	*37,8*	*< 0,0001*	*54 %*
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)				
CHOP	*NR*	*NR*	*0,0348*	*55 %*
R-CHOP	*NR*	*NR*	*0,0482*	*56 %*

NR: ei saavutettu; [a]: koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita potilaita

MabThera-ylläpitohoidon suotuisa vaikutus varmistui kaikissa analysoiduissa alaryhmissä riippumatta induktiohoidosta (CHOP tai R-CHOP) tai induktiohoidon hoitovasteen laadusta (täydellinen tai osittainen hoitovaste) (taulukko 6). MabThera-ylläpitohoito pidensi merkitsevästi taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaania potilailla, jotka vastasivat CHOP-induktiohoitoon (mediaani PFS 37,5 kk vs. 11,6 kk, p < 0,0001) sekä potilailla, jotka vastasivat R-CHOP-induktiohoitoon (mediaani PFS 51,9 kk vs. 22,1 kk, p = 0,0071). Vaikka alaryhmät olivat pieniä, MabThera-ylläpitohoito toi merkitsevää hyötyä kokonaiseloonjäämisajassa mitattuna sekä CHOP-hoitoon että R-CHOP-hoitoon vastaaville potilaille. Tämän havainnon varmistamiseksi tarvitaan pidempi seuranta-aika.

Diffuusi suurisoluinen non-Hodgkin-B-solulymfooma

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 399:lle aikaisemmin hoitamattomalle, iäkkäälle potilaalle (ikä 60–80 vuotta), joilla oli diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, annettiin standardi-CHOP-hoitoa (syklofosfamidi 750 mg/m^2, doksorubisiini 50 mg/m^2, vinkristiini 1,4 mg/m^2 aina 2 mg:n annokseen saakka päivänä 1 ja prednisoloni 40 mg/m^2/vrk päivinä 1–5) joka kolmas viikko kahdeksan hoitosyklin ajan tai MabTheraa 375 mg/m^2 ja CHOP-hoitoa (R-CHOP). MabThera annettiin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Tehoa koskevassa loppuanalyysissä olivat mukana kaikki satunnaistetusti eri ryhmiin jaetut potilaat (197 CHOP- ja 202 R-CHOP-ryhmässä). Seuranta-ajan keston mediaani oli noin 31 kuukautta. Potilaat oli jaettu eri hoitoa saaviin ryhmiin tasapuolisesti ottaen huomioon lähtötilanteen sairauden ominaisuudet ja aste. Loppuanalyysi vahvisti, että R-CHOP-hoito pidensi kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi tapahtumista vapaata aikaa (primaarinen tehoa osoittava parametri; tapahtumia olivat kuolema, taudin uusiutuminen, lymfooman eteneminen tai uuden lymfoomahoidon aloittaminen) (p = 0,0001). Tapahtumista vapaan ajan Kaplan-Meier-estimaatti (mediaani) oli 35 kuukautta R-CHOP-ryhmässä ja 13 kuukautta CHOP-haarassa vastaten riskin vähenemistä 41 %:lla. Kokonaiseloonjäämisajan 24 kuukauden estimaatti oli 68,2 % R-CHOP-ryhmässä ja 57,4 % CHOP-

haarassa. Kun seuranta-ajan mediaani oli 60 kuukautta, suoritettiin seuraava kokonaiseloonjäämisaikaa koskeva analyysi, joka vahvisti R-CHOP-hoidon paremmuuden verrattuna CHOP-hoitoon (p = 0,0071): riski väheni 32 %.

Sekundaariset parametrit (hoitovaste, taudin etenemisestä vapaa aika, taudista vapaa aika, hoitovasteen kesto) vahvistivat R-CHOP-hoidon vaikutuksen verrattuna CHOP-hoitoon. Täydellinen hoitovaste kahdeksan syklin jälkeen oli 76,2 % R-CHOP-haarassa ja 62,4 % CHOP-haarassa (p = 0,0028). Taudin etenemisen riski väheni 46 % ja taudin uusiutumisen riski 51 %.
Kaikissa potilaiden alaryhmissä (sukupuoli, ikä, iän huomioon ottava IPI eli International NHL Prognostic Index, Ann Arborin luokitus, ECOG, β_2-mikroglobuliini, LDH, albumiini, B-oireet, suuri tautimassa, ekstranodaalinen tauti, luuytimeen levinnyt tauti) tapahtumista vapaan ajan ja kokonaiseloonjäämisajan riskisuhteet (R-CHOP verrattuna CHOP:iin) olivat vastaavasti alle 0,83 ja 0,95. R-CHOP-hoito hyödytti sekä korkean että matalan riskin potilaita käytettäessä iän huomioon ottavaa IPI-systeemiä.

Kliiniset laboratoriolöydökset

HAMA-vastetta ei löytynyt 67 potilaalta, joilta HAMA tutkittiin. Lääkevasta-aine (ADA) -vaste oli positiivinen neljällä potilaalla (1,1 %) 356 tutkitusta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa follikulaarisessa lymfoomassa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rituksimabin farmakokinetiikkaa verrattiin follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla ihon alle annettujen MabThera-kerta-annosten 375 mg/m^2, 625 mg/m^2 ja 800 mg/m^2 yhteydessä laskimoon annettuihin MabThera-annoksiin 375 mg/m^2. Ihon alle annetun rituksimabin imeytyminen on hidasta, ja suurimmat pitoisuudet saavutetaan noin 3 vuorokauden kuluttua valmisteen annon jälkeen. Absoluuttiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 71 %. Altistus rituksimabille suureni suhteessa annokseen annosvälillä 375 mg/m^2 – 800 mg/m^2 ihon alle. Farmakokineettiset parametrit, kuten puhdistuma, jakautumistilavuus ja eliminaation puoliintumisaika, olivat kummallakin lääkemuodolla keskenään verrannolliset.

Tutkimus BP22333 (SparkThera)
Kaksivaiheisessa faasin Ib tutkimuksessa selvitettiin MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden ylläpitohodossa.
Vaiheessa 2 ihon alle annettavaa MabThera-valmistetta annettiin vakioannoksena 1400 mg ihon alle ylläpitohoitona follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille. Hoidetut potilaat olivat saaneet hoitovasteen induktiohoitoon laskimoon annetulla MabTheralla ja saivat vielä sen jälkeen vähintään yhden syklin MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa.

Yhteenveto ennakoitujen C_{max} mediaaniarvojen vertailusta MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon ja laskimoon annettavan lääkemuodon välillä esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7 **Tutkimus BP22333 (SparkThera): Imeytyminen - farmakokineettisten parametrien vertailu MabTheran ihon alle (s.c.) annettavan ja MabTheran laskimoon (i.v.) annettavan lääkemuodon välillä**

	MabThera s.c.	MabThera i.v.
C_{max}-arvon ennakoitu mediaani (kerran 2 kuukaudessa) µg/ml	201	209
C_{max}-arvon ennakoitu mediaani (kerran 3 kuukaudessa) µg/ml	189	184

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon T_{max}:n mediaani oli noin 3 vuorokautta. Laskimoon annettavan lääkemuodon T_{max} todetaan infuusion aikana tai sen päättyessä.

Tutkimus BO22334 (SABRINA)
Ihon alle annettava MabThera-valmistetta annettiin yhdistettynä solunsalpaajahoitoon aiemmin hoitamattomille follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille vakioannoksena 1400 mg ihon alle induktiohoidon 6 syklin ajan kolmen viikon välein sen jälkeen, kun ensimmäisessä syklissä oli annettu MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa. Rituksimabin huippupitoisuus (C_{max}) seerumissa syklissä 7 oli samankaltainen näiden kahden hoitohaaran välillä. Geometriset keskiarvot (CV%) olivat 250,63 (19,01) µg/ml (i.v.) ja 236,82 (29,41) µg/ml (s.c.), jolloin geometristen keskiarvojen suhde ($C_{max,s.c.}/C_{max,\ i.v.}$) oli 0,941 (90 %:n luottamusväli: 0,872, 1,015).

Jakautuminen/eliminaatio

Yhteenveto tutkimusten BP22333 ja BO22334 C_{trough}-arvojen geometrisistä keskiarvoista ja AUCτ-arvojen geometrisistä keskiarvoista esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8 **Jakautuminen/eliminaatio - farmakokineettisten parametrien vertailu MabTheran ihon alle (s.c.) annettavan ja MabTheran laskimoon (i.v.) annettavan lääkemuodon välillä**

Tutkimus BP22333 (SparkThera)				
	C_{trough}-arvon geometrinen keskiarvo (kerran 2 kuukaudessa) µg/ml	C_{trough}-arvon geometrinen keskiarvo (kerran 3 kuukaudessa) µg/ml	$AUC\tau_{sykli\ 2}$ (kerran 2 kuukaudessa) -arvon geometrinen keskiarvo µg.vrk/ml	$AUC\tau_{sykli\ 2}$ (kerran 3 kuukaudessa) -arvon geometrinen keskiarvo µg.vrk/ml
MabThera s.c.	32,2	12,1	5430	5320
MabThera i.v.	25,9	10,9	4012	3947
Tutkimus BO22334 (SABRINA)				
	C_{trough}-arvon geometrinen keskiarvo ennen syklin 8 annosta µg/ml		AUC-arvon geometrinen keskiarvo syklissä 7 µg.vrk/ml	
MabThera s.c.	134,6		3778	
MabThera i.v.	83,1		2734	

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 403 follikulaarista lymfoomaa sairastavasta potilaasta, jotka saivat MabTheraa ihon alle ja/tai laskimoon kerta- tai toistoinfuusiona joko yksinään tai solunsalpaajahoitoon yhdistettynä. Analyysin perusteella populaation tyypillinen arvioitu ei-spesifinen puhdistuma (CL_1) oli 0,194 l/vuorokausi. Arvioitu alkuvaiheen spesifinen puhdistuma (CL_2), johon B-solujen määrä tai tuumorin koko todennäköisesti vaikuttavat, oli 0,535 l/vuorokausi, kun taas arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus (V_1) oli 4,37 l. MabTheran eliminaation arvioitu terminaalinen

puoliintumisaika oli ihon alle annettavaa lääkemuotoa käytettäessä 29,7 vuorokautta (vaihteluväli 9,9–91,2 vuorokautta). Analyysitietue sisälsi 6003 kvantifioitavissa ollutta näytettä 403 potilaalta, joille oli annettu tutkimuksissa BP22333 (3736 näytettä 277 potilaalta) ja BO22334 (2267 näytettä 126 potilaalta) rituksimabia ihon alle ja/tai laskimoon. Kaksikymmentäyhdeksän (0,48 %) annoksen antamisen jälkeistä havaintoa (kaikki tutkimuksesta BP22333) oli määritysrajan alapuolella. Kovariaattien arvoja ei puuttunut lähtötilanteen B-solumäärää lukuun ottamatta. Lähtötilanteen tuumorimassasta oli tietoja vain tutkimuksessa BO22334.

Erityispotilasryhmät

Kliinisessä tutkimuksessa BO22334 havaittiin, että kehon pinta-alalla (BSA, body surface area) oli vaikutus ihon alle kerran kolmessa viikossa annettujen rituksimabiannosten 1400 mg ja laskimoon kerran kolmessa viikossa annettujen rituksimabiannosten 375 mg/m^2 altistussuhteeseen syklissä 7. C_{trough}-suhteet olivat 2,29 (pieni BSA ≤ 1.70 m^2), 1,31 (keskikokoinen BSA < 1.90 m^2) ja 1,41 (suuri BSA ≥ 1.90 m^2). AUCτ-suhteet olivat vastaavasti 1,66, 1,17 ja 1,32.

Iällä ja sukupuolella ei osoitettu olevan kliinisesti merkityksellistä suhdetta rituksimabin farmakokinetiikkaan.

Vasta-aineita rituksimabille havaittiin vain 13 potilaalla eikä tämä vaikuttanut kliinisesti merkittävästi vakaan tilan puhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rituksimabi on osoittautunut erittäin spesifiseksi B-solujen CD20-antigeeniä kohtaan. Ainoa Cynomolgus-apinoilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa ilmennyt vaikutus oli odotettu farmakologinen vaikutus, joka näkyi perifeerisen veren ja lymfoidisen kudoksen B-solujen määrän vähenemisenä.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisista vaikutusta on tutkittu Cynomolgus-apinoilla, joille annettiin enintään 100 mg/kg (20.–50. tiineyspäivänä). Tutkimuksissa ei havaittu viitteitä rituksimabin sikiötoksisuudesta. Sikiöiden lymfoidisissa elimissä havaittiin kuitenkin annoksesta riippuvaa farmakologista B-solujen vähenemistä, mikä jatkui vielä syntymän jälkeen, ja siihen liittyi myös vastasyntyneiden eläinten alentuneet IgG-tasot. Eläinten B-soluarvot palautuivat normaalitasolle 6 kuukauden kuluessa syntymän jälkeen, eikä tämä heikentänyt rokotusvastetta.

Mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole suoritettu standarditutkimuksia, sillä ne eivät ole tälle molekyylille merkityksellisiä. Rituksimabin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole suoritettu pitkäaikaisia tutkimuksia eläimillä.
Rituksimabin tai rHuPH20:n hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Yleistä toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa cynomolgus-apinoilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia uroksen tai naaraan lisääntymiselimiin. rHuPH20:n ei myöskään todettu vaikuttaneen siemennesteen laatuun.

Hiirellä tehdyissä alkion ja sikiön kehityksen tutkimuksissa rHuPH20 aiheutti sikiön painon laskua ja kiinnittyneiden alkioiden irtoamista systeemisissä altistuksissa, jotka olivat huomattavasti ihmisen terapeuttista altistusta suuremmat.
rHuPH20:n systeemisestä altistuksesta aiheutuneista epämuodostumista (eli teratogeenisuudesta) ei ole näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
α,α-trehaloosidihydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon ja ruiskujen polypropeeni- tai polykarbonaattimateriaalin tai ruostumattomasta teräksestä valmistettujen siirto- ja injektioneulojen ja polyeteenistä valmistettujen Luer-kartiotulppien välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta

Avattu injektiopullo
Injektiopullosta ruiskuun siirretty liuos ihon alle annettava MabThera-valmiste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa ja sen jälkeen 8 tuntia 30 °C:ssa hajapäivänvalossa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulisi käyttää heti. Mikäli sitä ei käytetä heti, käyttövalmiiksi saattamisen tulisi tapahtua kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Värittömästä tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiininen päällyssinetti ja vaaleanpunainen muovinen irti napsautettava levy ja joka sisältää 1400 mg rituksimabia 11,7 ml:ssa liuosta.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

MabThera on pakattu steriileihin, säilytysainetta sisältämättömiin, pyrogeenittomiin, yhteen käyttökertaan tarkoitettuihin injektiopulloihin. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua MabTheran käyttövalmiiksi saattamista varten. Injektiopulloissa on irti repäistävä tarra, johon on merkitty valmisteen vahvuus, antotapa ja käyttöaihe. Tämä tarra on poistettava injektiopullosta ja kiinnitettävä ruiskuun ennen käyttöä. Ruiskujen ja muun lääkinnälliseen käyttöön tarkoitettujen viiltävien esineiden käytössä ja hävittämisessä on noudatettava tarkoin seuraavia ohjeita:

- Neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Laita kaikki käytetyt neulat ja ruiskut pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (pistonkestävään jäteastiaan).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/98/067/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. kesäkuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen millilitra sisältää 120 mg rituksimabia.

Jokainen injektiopullo sisältää 1600 mg/13,4 ml rituksimabia.

Rituksimabi on geeniteknologisesti tuotettu, kimeerinen hiiren/ihmisen monoklonaalinen vasta-aine. Se on glykosyloitu immunoglobuliini, joka muodostuu ihmisen IgG1:n vakioalueiden ja hiiren kevyt- ja raskasketjujen vaihtelevien osien sekvensseistä. Vasta-aine on tuotettu nisäkkäältä (kiinalaisen hamsterin munasarja- eli CHO-soluista) peräisin olevassa solususpensioviljelmässä ja puhdistettu affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtotekniikalla. Valmistusprosessiin kuuluu erityisiä virusten inaktivaatio- ja poistotoimenpiteitä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä neste, jonka pH on 5,2–5,8 ja osmolaliteetti on 300–400 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MabThera on tarkoitettu aikuisille yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti. Tietoa tehosta ja turvallisuudesta on rajallisesti saatavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu monoklonaalisilla vasta-aineilla mukaan lukien MabThera, tai potilaista, joiden tauti ei ole reagoinut aiempaan MabThera- ja solunsalpaajahoitoon.

Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

MabThera on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa sellaisessa hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolia ja difenhydramiinia, pitää aina antaa ennen jokaista MabThera-hoitokertaa.

Esilääkitystä glukokortikoideilla on harkittava, ellei MabTheraa anneta yhdessä glukokortikoideja sisältävien solunsalpaajahoitoyhdistelmien kanssa.

Annostus

Ihon alle annettavan MabThera-valmisteen suositeltu annos aikuisille potilaille on 1600 mg:n vakioannos injektiona ihon alle potilaan kehon pinta-alasta riippumatta.

Ennen kuin hoito ihon alle annettavalla MabThera-injektioilla aloitetaan, potilaille on aina ensin annettava täysi annos laskimoon annosteltavaa MabTheraa (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalle ei voida antaa täyttä annosta laskimoon annosteltavaa MabTheraa ennen suunniteltua toiseen lääkemuotoon siirtymistä, tulee hoitoa jatkaa laskimoon annosteltavalla MabTheralla seuraavissa sykleissä, kunnes täysi laskimoon annettava annos on saatu onnistuneesti annetuksi. Siirtyminen MabTheran ihon alle annettavaan lääkemuotoon voi siksi tapahtua vasta toisen tai sitä myöhempien syklien aikana.

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukaista (laskimoon tai ihon alle annettavaa) lääkemuotoa ja vahvuutta.

MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, joten sitä saa antaa ainoastaan injektiona ihon alle. Vahvuus 1600 mg on tarkoitettu vain annettavaksi ihon alle kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon.

Tuumorilyysisyndrooman riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, että kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille annetaan 48 tuntia ennen hoidon aloittamista estolääkitystä, johon kuuluu riittävä hydraatio ja veren virtsahappopitoisuutta tasapainottava lääkitys. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille, joiden lymfosyyttien kokonaismäärä on > 25 x 10^9/l, on suositeltavaa antaa 100 mg prednisonia/prednisolonia laskimoon juuri ennen MabThera-infuusiota akuuttien infuusioreaktioiden ja/tai sytokiinioireyhtymän vähentämiseksi ja lievittämiseksi.

MabTheran suositeltu annos solunsalpaajahoidon kanssa aikaisemmin hoitamattomille potilaille ja potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, on: 375 mg/m^2 MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa päivänä 0 ensimmäisessä hoitosyklissä. Sen jälkeen MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa 1600 mg:n vakioannos jokaisen seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, yhteensä 6 syklin ajan. Solunsalpaajahoito annetaan MabThera-infuusion jälkeen.

Annosmuutokset hoidon aikana

MabThera-annosten pienentämistä ei suositella. Kun MabThera annetaan yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, solunsalpaajavalmisteiden annosten pienentämisessä pitää noudattaa tavanomaisia ohjeita (ks. kohta 4.8).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
MabTheran turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä (yli 65-vuotiaita) potilaita hoidettaessa.

Antotapa

Ihonalainen injektio
Ihon alle annettavaa MabThera 1600 mg -valmistetta saa antaa vain injektiona ihon alle, noin 7 minuutin kestoisena injektiona. Hypodermisen injektioneulan saa kiinnittää ruiskuun vasta juuri ennen injektion antamista neulan mahdollisen tukkeutumisen välttämiseksi.

Ihon alle annettava MabThera pitää antaa injektiona vatsanpeitteiden ihon alle eikä sitä saa koskaan antaa ihoalueille, joissa on punoitusta, mustelmia, aristusta, kovettumia, eikä alueille, joilla on luomia tai arpia.

Injektion antamisesta muille kehon alueille ei ole tietoa, joten injektioiden anto on rajoitettava vatsanpeitteisiin.

Ihon alle annettavan MabThera-valmisteen kanssa samanaikaisesti käytettävät muut ihon alle annettavat lääkkeet tulisi mieluiten injisoida eri antokohtaan.

Jos injektion antaminen keskeytetään, sen antoa voidaan jatkaa samaan kohtaan tai kohtaa voidaan tarvittaessa vaihtaa.

Infuusion anto laskimoon
Ks. annostusohjeet ja antotapa MabThera 100 mg ja 500 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedoista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, hiiren proteiineille, hyaluronidaasille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen vaikea infektio (ks. kohta 4.4).

Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kohdan 4.4 tiedot liittyvät MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon hyväksyttyihin käyttöaiheisiin *non-Hodgkin-lymfooman hoito (vahvuus 1400 mg) ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoito (vahvuus 1600 mg)*. Ks. muihin käyttöaiheisiin liittyvät tiedot MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon valmisteyhteenvedoista.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

MabTheran käyttöön saattaa liittyä suurentunut progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riski. Potilaita on säännöllisin väliajoin seurattava kaikkien uusien tai pahenevien, mahdollisesti PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. Jos PML:ää epäillään, annostelu on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu. Lääkärin tulee arvioida potilaan oireita selvittääkseen viittaavatko ne neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos näin on, ovatko oireet mahdollisesti PML:ään viittaavia. Neurologin konsultaatiota on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Jos PML:ää epäillään, lisätutkimuksia on harkittava. Tällaisia lisätutkimuksia ovat mm. MRI-kuvaus (mieluummin varjoaineella tehtynä), JC-viruksen DNA:n testaus aivo-selkäydinnesteestä ja toistuvat neurologiset arvioinnit.

Lääkärin on oltava erityisen valpas PML:ään viittaavissa oireissa, joita potilas ei ehkä itse havaitse (esim. kognitiiviset, neurologiset ja psykiatriset oireet). Potilaita tulee myös neuvoa kertomaan hoidostaan lähiomaisilleen, koska on mahdollista, että he huomaavat sellaisia oireita, joista potilas itse ei ole tietoinen.

Jos potilaalle kehittyy PML, MabThera-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivajausta ja PML:ää sairastavilla potilailla on havaittu immuunijärjestelmän toipumisen jälkeen tilanteen vakaantumista tai kohentumista. On edelleen epäselvää, voivatko PML:n varhainen havaitseminen ja MabThera-hoidon keskeyttäminen johtaa tilanteen samankaltaiseen vakaantumiseen tai kohentumiseen.

Infusioon/antoon liittyvät reaktiot

MabThera-hoidon yhteydessä on esiintynyt infuusioon/antoon liittyneitä reaktioita, jotka saattavat liittyä sytokiinien ja/tai muiden kemiallisten välittäjäaineiden vapautumiseen. Sytokiinioireyhtymä ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa akuuteista yliherkkyysreaktioista.

Tällaiset reaktiot, kuten sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysisyndrooma sekä anafylaktiset ja yliherkkyysreaktiot, on kuvattu jäljempänä. Ne eivät liity spesifisesti MabTheran antoreittiin ja niitä voidaan havaita myös muiden lääkemuotojen käytön yhteydessä.

MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon käytössä on valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoitu vaikea-asteisia, kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita. Ne ovat ilmaantuneet 30 minuutista 2 tuntiin ensimmäisen laskimoon annettavan MabThera-infuusion aloittamisen jälkeen. Näille reaktioille tyypillistä olivat keuhkotapahtumat ja joissakin tapauksissa nopea tuumorilyysi ja tuumorilyysisyndrooman piirteet sekä lisäksi kuume, vilunväristykset, kankeus, hypotensio, urtikaria, angioödeema ja muut oireet (ks. kohta 4.8).

Vakavaan sytokiinioireyhtymään kuuluu vaikea hengenahdistus, johon usein liittyy bronkospasmia ja hypoksiaa. Lisäksi esiintyy kuumetta, vilunväristyksiä, jäykkyyttä, urtikariaa ja angioödeemaa. Tähän reaktioon voi myös liittyä tuumorilyysisyndrooman oireita, kuten hyperurikemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut LDH-arvo (laktaattidehydrogenaasi) ja lisäksi akuutti hengitystoiminnan pettäminen ja kuolema. Akuuttiin hengitystoiminnan pettämiseen voi liittyä esim. interstitielli keuhkoinfiltraatti tai ödeema, jotka näkyvät keuhkoröntgenkuvissa. Oireyhtymä ilmaantuu useimmiten yhden tai kahden tunnin kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Huonon lopputuloksen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on/on ollut keuhkojen vajaatoimintaa, sekä niillä, joilla on tuumori-infiltraatteja keuhkoissa. Näiden potilaiden hoidossa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta. Vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuessa infuusio on heti lopetettava (ks. kohta 4.2) ja potilaalle on annettava aggressiivista oireidenmukaista hoitoa. Kliinisten oireiden vähennyttyä saattaa jälleen seurata niiden paheneminen, joten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, kunnes tuumorilyysisyndrooma ja keuhkoinfiltraatit ovat hävinneet tai on todettu, että niitä ei ole. Vakava sytokiinioireyhtymä on uusiutunut vain harvoissa tapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kaikkien oireiden häviämisen jälkeen.

Jos potilaan kasvaintaakka on suuri tai verenkierrossa on paljon ($\geq 25 \times 10^9$/l) syöpäsoluja, kuten kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, vakavan sytokiinioireyhtymän riski saattaa olla suurempi ja potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen. Näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta ja heitä on seurattava erityisen huolellisesti koko ensimmäisen infuusion ajan. Lääkärin on harkittava tavallista hitaamman infuusionopeuden käyttöä ensimmäisen infuusion ajan tai annoksen jakamista kahdelle päivälle ensimmäisen syklin aikana ja myös seuraavien syklien aikana, jos veren lymfosyyttimäärä yhä ylittää 25×10^9/l.

Anafylaktisia ja muita yliherkkyysreaktioita on raportoitu proteiinien laskimonsisäisen annon yhteydessä. Toisin kuin sytokiinireaktion kohdalla, todelliset yliherkkyysreaktiot useimmiten ilmaantuvat muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Yliherkkyysreaktion hoitamiseksi tarvittavia lääkkeitä eli adrenaliinia, antihistamiineja ja glukokortikoideja on oltava välittömästi saatavilla siltä varalta, että MabThera-hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio. Anafylaktisen reaktion kliiniset oireet voivat vaikuttaa sytokiinireaktion kliinisiltä oireilta (kuvattu edellä). Yliherkkyyteen liittyviä oireita on raportoitu harvemmin kuin sytokiinireaktion oireita.

Muita yksittäisissä tapauksissa raportoituja infuusion liittyviä reaktioita ovat sydäninfarkti, eteisvärinä, pulmonaarinen ödeema ja akuutti ohimenevä trombosytopenia.

Koska MabThera-infuusion aikana saattaa esiintyä hypotensiota, on harkittava verenpaineläkityksestä pidättäytymistä 12 tuntia ennen infuusion antamista.

Erilaisia infuusioon liittyviä haittavaikutuksia on havaittu 77 %:lla laskimoon annettavalla MabTheralla hoidetuista potilaista (muun muassa sytokiinioireyhtymä, johon liittyy hypotensiota ja bronkospasmia, ilmeni 10 %:lla potilaista) ks. kohta 4.8. Nämä oireet menevät yleensä ohi, kun MabThera-infuusio keskeytetään ja potilaalle annetaan antipyreettistä lääkettä, antihistamiinia sekä joskus tarvittaessa happea, fysiologista keittosuolaliuosta laskimonsisäisesti tai bronkodilataattoreita ja glukokortikoideja. Vakavien reaktioiden varalta, ks. edellä mainittu sytokiinioireyhtymä.

Antoon liittyviä reaktioita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa enimmillään 50 %:lla ihon alle annettavalla MabTheralla hoidetuista potilaista. Reaktiot ilmaantuivat 24 tunnin kuluessa ihon alle annetusta injektiosta ja niitä olivat pääasiassa ihon punoitus, kutina, ihottuma ja injektiokohdan reaktiot, kuten kipu, turvotus ja punoitus. Reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia (asteen 1 tai 2) ja luonteeltaan ohimeneviä (ks. kohta 4.8).

Paikalliset ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä MabTheraa ihon alle kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla. Oireita olivat kipu, turvotus, kovettuma, verenvuoto, ihon punoitus, kutina ja ihottuma (ks. kohta 4.8). Joitakin paikallisia ihoreaktioita ilmaantui myöhemmin kuin 24 tunnin kuluttua ihon alle annetun MabThera-hoidon jälkeen. Ihonalaisen MabThera-annostelun jälkeen havaitut paikalliset ihoreaktiot olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät ilman erityistä hoitoa.

Kaikille potilaille on aina annettava täysi annos MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa infuusiona laskimoon ennen siirtymistä ihon alle annettavaan MabThera-hoitoon. Lääkkeen antoon liittyvän reaktion esiintymisriski on yleensä suurin ensimmäisessä syklissä. Kun MabThera-hoito aloitetaan antamalla lääke infuusiona laskimoon, lääkkeen antoon liittyvät reaktiot ovat paremmin hoidettavissa hidastamalla infuusionopeutta tai lopettamalla infuusion antaminen laskimoon.

Jos potilaalle ei ole voitu antaa täyttä MabThera-annosta infuusiona laskimoon ennen suunniteltua siirtymistä toisen lääkemuodon käyttöön, potilaalle on seuraavissakin sykleissä annettava MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa kunnes laskimoon on annettu täysi annos onnistuneesti. Siirtyminen ihon alle annettavaan MabTheraan voi siten tapahtua vasta toisessa tai myöhemmissä hoitosykleissä.

MabTheran ihon alle annettava lääkemuoto, samoin kuin laskimoon annettava lääkemuoto, on annettava kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen tarkassa valvonnassa paikassa, jossa elvytysvälineet ovat välittömästi saatavissa. Esilääkitys antipyreettisellä lääkkeellä ja antihistamiinilla, esim. parasetamolia ja difenhydramiinia, pitäisi aina antaa ennen jokaista ihon alle annettavaa MabThera-annosta. Glukokortikoidien antamista esilääkityksenä pitää myös harkita.

Potilasta on tarkkailtava vähintään 15 minuutin ajan ihonalaisen MabThera-annostelun jälkeen. Pidempi tarkkailuaika saattaa olla aiheellinen, jos potilaalla on suurentunut yliherkkyysreaktioiden riski.

Potilaita on kehotettava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos vaikeaan yliherkkyyteen tai sytokiinioireyhtymään viittaavia oireita ilmaantuu milloin tahansa lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

<u>Sydänvaivat</u>

Rasitusrintakivun oireita, sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteislepatusta ja eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja/tai sydäninfarkteja on esiintynyt MabTheralla hoidetuilla potilailla. Potilaita, joilla aikaisemmin on ollut jokin sydänsairaus ja/tai joille on annettu kardiotoksista kemoterapiaa, on siksi seurattava huolellisesti.

Hematologinen toksisuus

Vaikka MabThera ei ole myelosuppressiivinen monoterapiassa, varovaisuutta on noudatettava harkittaessa MabThera-hoitoa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on < 1,5 x 10^9/l ja/tai trombosyyttien määrä < 75 x 10^9/l, sillä tästä potilasryhmästä kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti. MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa on annettu 21:lle autologisen luuydinsiirron saaneelle potilaalle ja muille sellaisiin riskiryhmiin kuuluville potilaille, joiden luuytimen toiminnan voitiin olettaa olevan heikentynyt. Kummassakaan edellä mainitussa potilasryhmässä ei esiintynyt myelotoksisuutta.

MabThera-hoidon aikana on otettava täydellinen verenkuva mukaan lukien neutrofiili- ja trombosyyttimäärät.

Infektiot

Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä MabThera-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). MabTheraa ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vaikea infektio (esim. tuberkuloosi, sepsis ja opportunistisia infektioita, ks. kohta 4.3).

MabThera-hoitoa harkittaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai perussairaus, joka saattaa lisätä alttiutta vakaville infektioille (ks. kohta 4.8).

MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa saaneilla potilailla on raportoitu B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista mukaan lukien fataalia fulminanttia maksatulehdusta. Suurin osa näistä potilaista oli altistunut myös sytotoksiselle solunsalpaajahoidolle. Yhdestä tutkimuksesta saatu rajallinen tieto viittaa siihen, että uusiutunutta tai refraktorista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla MabThera-hoito saattaa pahentaa myös primaarista B-hepatiitti-infektiota. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen (HBV) seulonta ennen MabThera-hoidon aloittamista. Minimissään tähän on sisällytettävä HBsAg- ja HBcAb- status. Seulontaa voidaan täydentää muilla sopivilla markkereilla paikallisten ohjeistojen mukaan. Jos potilaalla on aktiivinen hepatiitti B -infektio, hänelle ei saa antaa MabThera-hoitoa. Jos potilaan serologia todetaan HBV-positiiviseksi (joko HBsAg tai HBcAb), maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen estämiseksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on hyvin harvoin raportoitu PML:aa, kun MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa on käytetty kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon (ks. kohta 4.8). Suurin osa potilaista oli saanut MabTheraa solunsalpaajahoidon tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä.

Enteroviraalista meningoenkefaliittia, myös fataalia, on raportoitu rituksimabi-annostelun jälkeen.

Infektioita koskeva virheellinen negatiivinen serologinen testitulos
Koska serologiset testit voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia, vaihtoehtoisia diagnosointityökaluja on harkittava potilaille, joilla on harvinaiseen infektiotautiin viittaavia oireita, kuten Länsi-Niilin virusinfektio tai neuroborrelioosi.

Rokotukset

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta ei ole tutkittu MabThera-hoidon jälkeen non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla eikä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella. MabThera-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita. Hoitovaste inaktivoiduille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Ei-satunnaistetussa tutkimuksessa rokotteiden vasteita verrattiin potilailla, jotka saivat MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa monoterapiana uusiutuneeseen matala-asteiseen non-Hodgkin-lymfoomaan, ja terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Vaste tetanus tehosterokotukselle oli heikompi MabThera-ryhmässä (16 %) kuin verrokkiryhmässä (81 %). Myös vaste Keyhole Limpet haemocyan (KLH) -neoantigeenille oli heikompi MabThera-ryhmässä (4 %)

verrattuna verrokkiryhmään (69 %). Molemmissa tapauksissa vasteeksi arvioitiin yli 2-kertainen lisäys vasta-ainetitterissä. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla samantapaisia tuloksia on odotettavissa näiden kahden taudin samankaltaisuuden vuoksi, mutta asiaa ei ole varmistettu kliinisillä tutkimuksilla.

Keskimääräiset hoitoa edeltäneet vasta-ainetitterit lukuisia antigeeneja vastaan (pneumokokki, influenssa A, sikotauti, vihurirokko ja vesirokko) säilyivät vähintään 6 kuukautta MabThera-hoidon jälkeen.

Ihoreaktiot

Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tällaisen tapahtuman ilmaantuessa, johon liittyy epäilty syy-yhteys MabTheraan, hoito on lopetettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä hetkellä MabTheran ja muiden lääkeaineiden mahdollisista interaktioista on rajallisesti tietoa.

KLL-potilailla samanaikainen MabThera-hoito ei näyttänyt vaikuttavan fludarabiinin tai syklofosfamidin farmakokinetiikkaan. Hoito fludarabiinilla ja syklofosfamidilla ei myöskään aiheuttanut selvää vaikutusta MabTheran farmakokinetiikkaan.

Potilaat, joilla on humaani vasta-aineita hiiren proteiineille (HAMA) tai lääkevasta-aineita (ADA), saattavat saada allergisia reaktioita tai yliherkkyysreaktioita, kun heille annetaan diagnostista tai terapeuttista monoklonaalista vasta-ainetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Rituksimabin retentioajan tiedetään olevan pitkä potilailla, joilla on vähän B-soluja. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi huolehdittava raskauden tehokkaasta ehkäisystä MabThera-hoidon aikana ja 12 kuukautta MabThera-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

IgG-immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

Vastasyntyneiden lasten B-solupitoisuuksia raskaudenaikaisen MabThera-altistuksen jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. MabTheran käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla riittävää, kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa. B-solumäärän ohimenevää vähenemistä ja lymfosytopeniaa on kuitenkin jonkin verran raportoitu raskauden aikana MabTheralle altistuneiden naisten vastasyntyneillä vauvoilla. Eläinkokeissa on havaittu samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Siksi MabTheraa ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

Imetys

Vähäiset tiedot rituksimabin erittymisestä rintamaitoon viittavat siihen, että rituksimabin pitoituudet rintamaidossa ovat hyvin pienet (lapsen saama suhteellinen annos alle 0,4 %). Muutamien rintaruokittujen vauvojen jatkoseurannassa huomattiin normaalia kasvua ja kehitystä 2 ikävuoteen asti. Koska nämä tiedot ovat rajalliset ja pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat edelleen tuntemattomia, imettämistä ei suositella rituksimabihoidon aikana eikä mieluiten 6 kuukauteen rituksimabihoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia MabThera-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, vaikka farmakologinen vaikutus ja tähän mennessä raportoidut haittavaikutukset viittaavat siihen, että MabTheralla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa annetut tiedot liittyvät MabTheran onkologiseen käyttöön. Ks. autoimmuunitauteihin liittyviä käyttöaiheita koskevat tiedot MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon valmisteyhteenvedosta.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuusprofiili oli kehitysohjelman aikana verrannollinen laskimoon annettavan lääkemuodon turvallisuusprofiilin kanssa paikallisia ihoreaktioita lukuun ottamatta.
Paikalliset ihoreaktiot, injektiokohdan reaktiot mukaan lukien, olivat hyvin yleisiä MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneilla potilailla. Paikallisia ihoreaktioita raportoitiin esiintyneen faasin III SABRINA-tutkimuksessa (BO22334) enimmillään 20 %:lla MabTheraa ihon alle saaneista potilaista. Yleisimmät paikalliset ihoreaktiot MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä olivat injektiokohdan punoitus (13 %), injektiokohdan kipu (7 %) ja injektiokohdan turvotus (4 %). Ihon alle annetun hoidon yhteydessä havaitut tapahtumat olivat lieviä tai kohtalaisia lukuun ottamatta yhdellä potilaalla raportoitua asteen 3 paikallista ihoreaktiota (injektiokohdan ihottuma) ensimmäisen ihon alle annetun MabThera-injektion jälkeen (sykli 2). Kaikkien vaikeusasteiden paikalliset ihoreaktiot olivat MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä yleisimpiä ensimmäisen ihon alle annetun injektion syklissä (sykli 2) ja tämän jälkeen toisen injektion yhteydessä. Ilmaantuvuus väheni seuraavien injektioiden yhteydessä. Kroonista lymfaattista leukemiaa koskeneessa SAWYER-tutkimuksessa (BO25341) havaittiin samankaltaisia tapahtumia, ja niitä raportoitiin MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä enimmillään 42 %:lla potilaista. Yleisimpiä paikallisia ihoreaktioita olivat injektiokohdan punoitus (26 %), injektiokohdan kipu (16 %) ja injektiokohdan turvotus (5 %). Kahdella SAWYER-tutkimuksen potilaalla esiintyi asteen 3 paikallisia ihoreaktioita (injektiokohdan punoitusta, injektiokohdan kipua ja injektiokohdan turvotusta).

MabTheran ihonalaisen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

MabTheran ihon alle annettavaan lääkemuodon antoon liittyvää akuuttien reaktioiden riskiä arvioitiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa: SparkThera ja SABRINA (kaksi non-Hodgkin-lymfoomaa koskenutta tutkimusta) ja SAWYER-tutkimuksessa (kroonista lymfaattista leukemiaa koskenut tutkimus).
Vaikea-asteisia antoon liittyviä reaktioita (asteen ≥ 3) raportoitiin SABRINA-tutkimuksessa MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon annon jälkeen kahdella potilaalla (2 %). Nämä tapahtumat olivat asteen 3 injektiokohdan ihottuma ja suun kuivuminen.
SparkThera-tutkimuksessa ei raportoitu vaikea-asteisia antoon liittyviä reaktioita.
SAWYER-tutkimuksessa (BO25341) neljällä potilaalla (5 %) raportoitiin MabTheran ihon alle antamisen jälkeen vaikeita antoon liittyneitä reaktioita (aste ≥ 3). Näitä tapahtumia olivat asteen 4 trombosytopenia ja asteen 3 ahdistuneisuus, injektiokohdan punoitus ja urtikaria.

MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Kokemukset non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidosta

MabTheran yleinen turvallisuusprofiili non-Hodgkin-lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin. Näitä potilaita oli hoidettu joko MabThera-monoterapialla (induktiohoitona tai ylläpitohoitona induktiohoidon jälkeen) tai yhdistelmähoidolla solunsalpaajien kanssa.

MabTheralla hoidetuilla potilailla yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvät reaktiot, joita esiintyi suurimmalla osalla potilaista ensimmäisen rituksimabi-infuusion aikana. Infuusioreaktioiden esiintyvyys laskee huomattavasti seuraavien infuusioiden yhteydessä ja on vähäisempi kuin 1 % kahdeksannen MabThera-annoksen jälkeen.

Infektiotapahtumia (lähinnä bakteeri- ja virusinfektioita) esiintyi kliinisissä tutkimuksissa noin 30–55 %:lla non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista ja 30–50 %:lla kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavista potilaista.

Yleisimmin raportoidut tai havaitut vakavat haittavaikutukset olivat:

- Infuusioon liittyvät reaktiot (mukaan lukien sytokiini- ja tuumorilyysioireyhtymät), ks. kohta 4.4.
- Infektiot, ks. kohta 4.4.
- Sydänvaivat, ks. kohta 4.4.

Muihin raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen ja progressiivinen multifokaalinen enkefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten yleisyydet MabThera-monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajien kanssa on koottu alla olevaan taulukkoon (Taulukko 1). Esiintyvyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10000, < 1/1000), hyvin harvinaiset (< 1/10000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on listattu sarakkeessa ”Tuntematon”. Näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida arvioida.

Haittavaikutustaulukko

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset non-Hodgkin-lymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat MabTheraa monoterapiassa/ylläpitohoitona tai yhdistettynä solunsalpaajiin

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Bakteeri-infektio, virusinfektio, +keuhkoputken-tulehdus	Verenmyrkytys, +keuhkokuume, +kuumeinen infektio, +herpes zoster, +hengitystie-infektio, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja tuntematon, +akuutti keuhkoputken tulehdus, +sivuontelo-tulehdus, B-hepatiitti[1]		Vakava virusinfektio[2]		Enteroviraalinen meningo-enkefaliitti[2, 3]
Veri ja imukudos	Neutropenia, leukopenia, +kuumeinen neutropenia, +trombosyto-penia	Anemia, +pansytopenia, +granulosyto-penia	Koagulaatio-häiriö, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia		Ohimenevä nousu seerumin IgM-tasoissa[4]	Viivästynyt neutropenia[4]
Immuuni-järjestelmä	Infuusioon liittyvät reaktiot[4], angioödeema	Yliherkkyys		Anafylaksia	Tuumorilyysi-syndrooma, sytokiinioire-yhtymä[5], seerumitauti	Infuusioon liittyvä akuutti palautuva trombosyto-penia[5]
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia, painonlasku, perifeerinen ödeema, kasvoödeema, kohonnut LDH, hypokalsemia				
Psyykkiset häiriöt			Depressio, hermostuneisuus			
Hermosto		Parestesia, hypoestesia, agitaatio, unettomuus, vasodilataatio, huimaus, ahdistuneisuus	Dysgeusia		Perifeerinen neuropatia, kasvohermo-halvaus[6]	Kraniaalinen neuropatia, muiden aistien menetys[6]
Silmät		Kyynelnesteen erityshäiriö, konjunktiviitti			Vaikea näönmenetys[6]	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, korvakipu				Kuulonmenetys[6]

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Sydän		+Sydäninfarkti[5 ja 7], arytmia, +eteisvärinä, takykardia, +sydänhäiriöt	+Vasemman kammion toimintahäiriö, +supraventrikulaarinen takykardia, +ventrikulaarinen takykardia, +angina, +sydänlihas-iskemia, bradykardia	Vaikeat sydämen toimintahäiriöt[5 ja 7]	Sydämen vajaatoiminta[5 ja 7]	
Verisuonisto		Hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hypotensio			Vaskuliitti (pääasiassa ihoon liittyvä), leukosyto-klastinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi[5], hengityselin-sairaus, rintakipu, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, nuha	Astma, ahtauttava bronkioliitti, keuhkojen toimintahäiriö, hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus[8]	Hengitysvaje[5]	Keuhkoinfil-traatit
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentamien, ripuli, mahakipu, nielemishäiriö, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, anoreksia, nieluärsytys	Suurentunut vatsa		Ruoansulatus-kanavan perforaatio[8]	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, +alopesia	Urtikaria, hikoilu, yöhikoilu, +iho-oireet			Vaikea rakkulainen ihoreaktio, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)[8]	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia, lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu, niskakipu, kipu				
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten vajaatoiminta[5]	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky	Tuumorikipu, ihon punoitus, huonovointi-suus, vilustumisen kaltaiset oireet, +uupumus, +vilunväristyk-set, +usean elimen toimintavajaus[5]	Infuusiokohdan kipu			
Tutkimukset	Alentuneet IgG-pitoisuudet					

Esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaismäärään (kaikki vakavuusasteet mukaan luettuina), lukuun ottamatta niitä haittavaikutuksia, jotka on merkitty "+". Niiden esiintymistiheys perustuu vain vakaviin tapauksiin (≥ 3 aste NCI:n (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria -luokituksen mukaisesti). Tutkimuksissa vain suurin havaittu esiintymistiheys on raportoitu.
[1] Myös taudin uusiutumista ja primääri-infektioita, frekvenssi perustuu R-FC-hoitoon KLL-potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti
[2] Katso myös kohta Infektiot edempänä.
[3] Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa
[4] Katso myös kohta Hematologiset haittavaikutukset edempänä.
[5] Katso myös kohta Infuusioon liittyvät reaktiot edempänä. Kuolemaan johtaneita tapauksia raportoitiin harvoin.
[6] Kraniaaliseen neuropatiaan viittaavat signaalit ja oireet, joita esiintyi useita kertoja jopa monta kuukautta MabThera-hoidon päättymisen jälkeen.
[7] Havaittu lähinnä potilailla, joilla on ollut aikaisempia sydänongelmia ja/tai jotka ovat saaneet kardiotoksista solunsalpaajahoitoa. Useimmiten yhteydessä infuusioon liittyviin reaktioihin.
[8] Myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuraavia kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumina raportoituja oireita esiintyi vastaavasti tai vähemmän MabThera-haarassa verrattuna kontrollihaaraan: hematotoksisuus, neutropeeninen infektio, virtsatietulehdus, aistihäiriöt, kuume.

Infuusioon liittyvän reaktion tunnusmerkkejä ja oireita raportoitiin MabTheran laskimoon annettavalla lääkemuodolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yli 50 %:lla potilaista, ja niitä havaittiin lähinnä ensimmäisen infuusion yhteydessä, tavallisesti sen ensimmäisen kahden tunnin kuluessa. Näihin oireisiin kuuluivat pääasiallisesti kuume, vilunväristykset ja jäykkyys. Muita oireita olivat ihon punoitus, angioödeema, bronkospasmi, oksentelu, pahoinvointi, urtikaria/ihottuma, väsymys, päänsärky, nieluärsytys, nuha, kutina, kipu, takykardia, hypertensio, hypotensio, hengenahdistus, ruoansulatushäiriö, astenia ja tuumorilyysisyndrooman piirteitä. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (kuten bronkospasmia ja hypotensiota) esiintyi korkeintaan 12 %:ssa tapauksista. Lisäksi muutamissa tapauksissa raportoitiin sydäninfarktia, eteisvärinää, keuhkoödeemaa ja akuuttia palautuvaa trombosytopeniaa. Seuraavien raportoitujen haittavaikutuksien yleisyys on vähäinen tai tuntematon: olemassa olevien sydänsairauksien paheneminen (esim. angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta), sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, eteisvärinä), keuhkoödeema, usean elimen toiminnanvajaus, tuumorilyysisyndrooma, sytokiinioireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta ja hengitysvaje. Seuraavilla laskimoon annetuilla infuusiokerroilla infuusioon liittyvien oireiden esiintyvyys väheni selvästi ja niitä havaittiin < 1 %:lla potilaista kahdeksanteen MabThera-hoitosykliin mennessä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
MabThera aiheuttaa B-solujen vähäisyyttä noin 70–80 %:lla potilaista, mutta vain pienellä osalla seerumin immunoglobuliinien määrä laskee.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa raportoitiin MabTheraa saavien haarassa enemmän paikallisia Candida-infektioita ja herpes zoster -infektioita. Vaikeita infektioita raportoitiin noin 4 %:lla potilaista, joita hoidettiin MabThera-monoterapialla. Seurantaryhmään verrattuna infektioiden kokonaisesiintyvyyden lisääntymistä (mukaan lukien asteet 3 ja 4) havaittiin MabThera-ylläpitohoitoa

(pisimmillään 2 vuotta) saavassa ryhmässä. Kahden vuoden ylläpitojakson aikana ei ilmaantunut kumulatiivista infektioiden aiheuttamaa toksisuutta. Lisäksi muita vakavia virusinfektioita raportoitiin MabThera-hoidon yhteydessä. Kyseessä oli joko uusi infektio tai olemassa olevan infektion uudelleen aktivoituminen tai paheneminen. Osa tapauksista oli kuolemaan johtavia. Enemmistö potilaista oli saanut MabTheraa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai hematopoieettisen kantasolusiirteen yhteydessä. Näitä vakavia virusinfektioita ovat esimerkiksi herpesvirusten (sytomegalovirus, vesirokkovirus ja herpes simplex -virus), JC-viruksen (PML), enteroviruksen (meningoenkefaliitti) ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamat infektiot (ks. kohta 4.4). Taudin etenemisen ja toistohoidon jälkeen ilmenneitä kuolemaan johtaneita PML-tapauksia on myös raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista on raportoitu potilailla, joista suurin osa sai MabTheraa yhdessä sytotoksisen solunsalpaajahoidon kanssa. Uusiutunutta KLL:aa tai refraktorista tautia sairastavilla potilailla asteiden 3 ja 4 B-hepatiitti-infektion (reaktivoitunut ja primääri-infektio) esiintymistiheys oli 2 % R-FC-ryhmässä ja 0 % FC-ryhmässä. MabTheralle altistuneilla, Kaposin sarkoomaa sairastavilla potilailla on havaittu kyseisen taudin etenemistä. Nämä tapaukset ilmenivät hyväksyttyjen käyttöaiheiden ulkopuolella ja suurin osa potilaista oli HIV-positiivisia.

Hematologiset haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa MabTheraa annettiin monoterapiana 4 viikon ajan, pienellä osalla potilaista esiintyi hematologisia poikkeavuuksia, jotka olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Potilailla raportoitiin vaikeaa asteiden 3 ja 4 neutropeniaa 4,2 %, anemiaa 1,1 % ja trombosytopeniaa 1,7 %. MabTheran ylläpitohoidossa (pisimmillään 2 vuotta) asteiden 3 ja 4 leukopeniaa ja neutropeniaa raportointiin useammin MabThera-ryhmässä kuin seurantaryhmässä. Leukopenia: MabThera-ryhmässä 5 % ja seurantaryhmässä 2 %. Neutropenia: MabThera-ryhmässä 10 % ja seurantaryhmässä 4 %. Trombosytopenian esiintyvyys oli matala (< 1 %, asteet 3 ja 4), eikä tutkimushaarojen välillä havaittu eroa. Tutkimuksissa, joissa MabTheraa käytettiin yhdessä solunsalpaajien kanssa, seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys hoitojakson aikana oli yleensä korkeampi verrattuna pelkkään solunsalpaajahoitoon: asteiden 3 ja 4 leukopenia (88 % R-CHOP-ryhmässä vs. 79 % CHOP-ryhmässä, 23 % R-FC-ryhmässä vs. 12 % FC-ryhmässä), asteen 3 ja 4 neutropenia (24 % R-CVP-ryhmässä vs. 14 % CVP-ryhmässä; 97 % R-CHOP-ryhmässä vs. 88 % CHOP-ryhmässä, 30 % R-FC-ryhmässä vs. 19 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa) ja asteiden 3 ja 4 pansytopenia (3 % R-FC-ryhmässä vs. 1 % FC-ryhmässä aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa). Pelkkää solunsalpaajahoitoa saaviin verrattuna neutropeniaa esiintyi enemmän MabTheralla ja solunsalpaajilla hoidetuilla potilailla, mutta tähän ei kuitenkaan liittynyt infektioiden eikä loistartuntojen määrän lisääntymistä. MabTheran laskimoon annettavalla lääkemuodolla tehdyissä tutkimuksissa aikaisemmin hoitamattomassa ja uusiutuneessa/refraktorisessa KLL:ssa on osoitettu, että jopa 25 %:lla R-FC-hoitoa saaneilla potilailla neutropenia oli pitkäkestoinen (neutrofiilien määrä jäi alle 1 x 10^9/l päivinä 24–42 viimeisestä annoksesta), tai kehittyi myöhemmin MabThera-FC-hoidon jälkeen (neutrofiilien määrä alle 1 x 10^9/l 42. päivän jälkeen viimeisestä annoksesta potilailla, joilla ei aikaisemmin ollut pitkittynyt neutropenia tai jotka olivat toipuneet neutropeniasta ennen päivää 42). Anemian esiintyvyydessä ei havaittu eroa. Muutamia viivästyneen neutropenian tapauksia havaittiin yli neljä viikkoa viimeisen MabThera-infuusion jälkeen. Ensilinjan KLL-tutkimuksessa Binet C -vaiheen tautia sairastavat potilaat kokivat enemmän haittavaikutuksia R-FC-haarassa kuin FC-haarassa (83 % R-FC-haarassa ja 71 % FC-haarassa). Uusiutuneessa/refraktorisessa KLL-tutkimuksessa asteiden 3 ja 4 trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla R-FC-ryhmän potilaista ja 9 %:lla FC-ryhmän potilaista.

MabTheralla tehdyissä tutkimuksissa Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla on havaittu hoidon aloituksen jälkeen ohimenevää nousua seerumin IgM-tasoissa, mihin saattaa liittyä veren viskositeetin nousua ja siihen yhteydessä olevia oireita. Ohimenevä IgM-tason nousu palautui tavallisesti ainakin perustasolle neljän kuukauden sisällä.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa MabTheraa annettiin monoterapiana, kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia raportoitiin 18,8 %:lla potilaista. Useimmin ilmoitetut haitat olivat hypotensio ja hypertensio. Infuusion aikaista asteen 3 tai 4 arytmiaa (mukaan lukien ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takykardia) ja angina pectorista raportoitiin. Ylläpitohoidossa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli samankaltainen MabTheralla hoidetuilla potilailla ja seurantaryhmissä. Sydäntapahtumia raportoitiin vakavina haittavaikutuksina (mukaan lukien eteisvärinä, sydäninfarkti, vasemman kammion vajaatoiminta, sydänlihaksen hapenpuute) 3 %:lla MabThera-ryhmän potilaista ja < 1 %:lla seurantaryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin rituksimabin käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa, sydämen rytmihäiriöiden asteiden 3 ja 4, pääasiassa supraventrikulaaristen häiriöiden, kuten takykardian ja eteislepatuksen/eteisvärinän, esiintyvyys oli suurempi R-CHOP-ryhmässä (14 potilasta, 6,9 %) verrattuna CHOP-ryhmään (3 potilasta, 1,5 %). Kaikki edellä mainitut sydämen rytmihäiriöt tapahtuivat joko MabThera-infuusion yhteydessä tai niihin liittyi altistavia tekijöitä, kuten kuume, infektio, akuutti sydäninfarkti tai jo olemassa oleva hengityselimiin liittyvä tai kardiovaskulaarinen sairaus. R-CHOP- ja CHOP-ryhmien välillä ei havaittu eroa muiden, sydämeen kohdistuvien asteiden 3 ja 4 haittatapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan, sydänlihassairauden tai sepelvaltimotaudin oireiden suhteen. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 sydänhäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa).

Hengityselimet
Interstitiaalisia keuhkotautitapauksia (joskus kuolemaan johtavia) on raportoitu.

Neurologiset häiriöt
Hoitojakson aikana (hoidon induktiovaihe, joka oli enintään kahdeksan hoitosyklin R-CHOP-hoito) R-CHOP-ryhmästä neljä potilasta (2 %), joilla kaikilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, sai tromboembolisen aivoverisuonitapahtuman ensimmäisen hoitosyklin aikana. Muiden tromboembolisten haittatapahtumien esiintyvyydessä ei havaittu eroa hoitoryhmien välillä. Sitä vastoin kolme potilasta (1,5 %) CHOP-ryhmästä koki aivoverisuonitapahtumia, jotka kaikki sattuivat seurantajakson aikana. KLL:ssa asteiden 3 ja 4 hermostojärjestelmän häiriöiden esiintyvyys oli vähäistä sekä ensilinjan tutkimuksessa (4 % R-FC-haarassa, 4 % FC-haarassa) että uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa (3 % R-FC-haarassa, 3 % FC-haarassa).

Tapauksia posteriorisesta palautuvasta enkefalopatia-oireyhtymästä (PRES)/palautuvasta posteriorisesta leukoenkefaliitti-oireyhtymästä (RPLS) on raportoitu. Tunnusmerkkeihin ja oireisiin kuuluvat muun muassa näköhäiriöt, pääsärky, kouristuskohtaukset ja muutokset mielialassa, ja johon voi liittyä hypertensiota. PRES/RPLS-diagnoosi pitää varmentaa aivojen kuvantamisella. Raportoiduissa tapauksissa potilailla oli PRES/RPLS:n tunnettuja riskitekijöitä kuten muu perussairaus, hypertensio, immunosuppressiivinen lääkitys ja/tai solusalpaajahoito.

Ruoansulatuselimistö
Ruoansulatuskanavan perforaatioita on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet MabTheraa non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Suurimmassa osassa tapauksista MabTheraa annettiin yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

IgG-pitoisuus
Kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin MabTheran käyttöä ylläpitohoidossa uusiutunutta/refraktorista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, seerumin IgG-pitoisuuksien mediaanit olivat induktiohoidon jälkeen alle viitealueen alarajan (eli < 7 g/l) sekä seuranta- että MabThera-ryhmissä. Tämän jälkeen seurantaryhmässä IgG-pitoisuuden mediaani suureni viitealueen alarajan yläpuolelle, mutta pysyi muuttumattomana MabThera-ryhmässä. Kahden vuoden hoitojakson aikana potilaita, joiden IgG-pitoisuudet olivat alle viitealueen alarajan, oli noin 60 % MabThera-ryhmässä, kun taas näiden potilaiden osuus pieneni seurantaryhmässä (36 % kahden vuoden kuluttua).

Iho- ja ihonalainen kudos
Toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin.

Erityisryhmien potilaat - MabThera-monoterapia
Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):
Haittavaikutusten kaikkien asteiden, myös asteiden 3 ja 4, esiintyvyys oli samanlainen iäkkäillä potilailla ja nuoremmilla (< 65-vuotiaita) potilailla.

Sairaus, johon liittyy suuri tautimassa:
Asteiden 3 ja 4 haittavaikutusten esiintyvyys oli korkeampi potilailla, joilla oli suuri tautimassa, kuin potilailla ilman suurta tautimassaa (25,6 % vs. 15,4 %). Haittavaikutusten kaikkien asteiden esiintyvyys oli samanlainen näissä kahdessa ryhmässä.

Uusintahoito:
Uudelleen hoidetuilla potilailla, jotka saivat toistuvia MabThera-hoitojaksoja, raportoitiin saman verran haittavaikutuksia kuin ensimmäisen hoitojakson saaneilla potilailla (kaikki asteet sekä asteiden 3 ja 4 haittavaikutukset).

Erityisryhmien potilaat – MabThera-yhdistelmähoito
Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)
Aikaisemmin hoitamattomassa KLL:ssa tai uusiutuneessa tai refraktorisessa taudissa hematologisten ja lymfaattisen järjestelmän asteiden 3 ja 4 haittavaikutuksia esiintyi enemmän iäkkäillä potilailla kuin alle 65-vuotiailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tehdyistä kliinisissä tutkimuksissa ihmisille on rajoitetusti tietoa saatavilla suuremmista kuin hyväksytyistä laskimoon annettavista MabTheran annoksista. Suurin ihmisellä tutkittu laskimoon annettu MabThera-annos on tähän mennessä ollut 5000 mg (2250 mg/m^2), jota tutkittiin annoseskalaatiotutkimuksessa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja ei ilmennyt.
Jos potilas saa yliannoksen, infuusion anto on välittömästi keskeytettävä ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Kolme potilasta sai ihon alle annettavalla non-Hodgkin-lymfooman hoitoon tarkoitetulla MabThera-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa SABRINA (BO22334) tahattomasti enimmillään rituksimabin maksimiannoksen 2780 mg ihon alle annettavaa lääkemuotoa laskimoon ilman haitallisia vaikutuksia. Jos potilas saa MabThera-hoidossa yliannoksen tai lääkehoidossa tapahtuu virhe, potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on raportoitu viisi MabTheran yliannostustapausta. Kolmessa tapauksessa ei raportoitu haittatapahtumia. Kaksi haittatapahtumaa raportoitiin, toinen oli influenssan tapaisia oireita rituksimabiannoksella 1,8 g ja toinen oli fataali hengityslama rituksimabiannoksella 2 g.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC02

Ihon alle annettava MabThera-valmiste sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20), joka parantaa ihon alle tapahtuvassa annossa samanaikaisesti annettavien aineiden dispersiota ja imeytymistä.

Rituksimabi sitoutuu spesifisesti transmembraaniseen CD20-antigeeniin, joka on non-glykosyloitu fosfoproteiini. Tätä antigeenia esiintyy pre-B-soluissa ja kypsissä B-lymfosyyteissä. Yli 95 % B-solu non-Hodgkinin lymfoomista ilmaisee tätä antigeenia.

CD20:tä esiintyy normaaleissa ja maligneissa B-soluissa, mutta ei hematopoieettisissa kantasoluissa, pro-B-soluissa, normaaleissa plasmasoluissa eikä muussa terveessä kudoksessa. CD20-antigeeni ei internalisoidu vasta-aineen sitoutuessa eikä sitä irtoa solun pinnalta. CD20-antigeeni ei kierrä vapaana plasmassa, joten kilpailua vasta-ainesitoutumisesta ei esiinny.

Rituksimabin Fab-alayksikkö sitoutuu B-lymfosyytin CD20-antigeeniin ja Fc-alayksikkö voi aktivoida immuunijärjestelmän välittämänä B-solun tuhoutumisen. Mahdollisia efektorin välittämiä solun tuhoutumisen mekanismeja ovat $C1_q$-sitoutumisen laukaisema, komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), jota välittävät granulosyyttien, makrofagien ja NK-solujen pinnassa olevat Fcγ-reseptorit. Rituksimabin sitoutumisen B-lymfosyytin CD20-antigeeniin on myös osoitettu aiheuttavan ohjelmoitua solujen kuolemaa (apoptoosia).

Perifeeristen B-solujen määrät laskivat alle normaaliarvojen ensimmäisen MabThera-annoksen jälkeen. Pahanlaatuisten hematologisten tautien vuoksi hoidetuilla potilailla B-solujen palautuminen alkoi 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä ja yleensä arvot palasivat normaaleiksi 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaikka joillakin potilailla palautuminen voi kestää kauemmin (palautumisajan mediaani jopa 23 kuukautta hoidon aloituksesta). Nivelreumapotilailla perifeerisen veren B-solumäärä pieneni heti, kun potilaille oli annettu kaksi 1000 mg:n MabThera-infuusiota 14 vuorokauden välein. Perifeerisen veren B-solumäärä alkoi lisääntyä viikolla 24, ja merkkejä solupopulaation uusiutumisesta havaittiin suurimmalla osalla potilaista viikkoon 40 mennessä riippumatta siitä, annettiinko MabTheraa yksinään vai yhdessä metotreksaatin kanssa.

<u>Kliininen kokemus ihon alle annettavasta MabTherasta kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon</u>

Aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla tehtiin kaksiosainen faasin Ib, satunnaistettu, avoin, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus (SAWYER BO25341), jossa tutkittiin MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän farmakokineettisen profiilin vertailukelpoisuutta sekä tehoa ja turvallisuutta.

Osassa 1 oli tavoitteena valita MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon annos, josta saatavat MabTheran C_{trough}-pitoisuudet seerumissa ovat verrannolliset MabTheran laskimoon annettavan lääkemuodon kanssa. Mukaan otettiin yhteensä 64 KLL-potilasta missä tahansa hoidon vaiheessa ennen hoitosykliä 5, kun he saivat MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa. Tutkimuksen osaan 2 oli valittu annokseksi 1600 mg MabTheran ihon alle annettavaa lääkemuotoa.

Osassa 2 oli tavoitteena vahvistaa havaittujen C_{trough}-pitoisuuksien vertailukelpoisuus ihon alle annettavaksi valitun MabThera-annoksen ja laskimoon annettavan MabThera-viiteannoksen välillä. Seuraaviin kahteen hoitoryhmään satunnaistettiin yhteensä 176 kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavaa potilasta:

- MabThera ihon alle (n = 88): ensimmäisessä hoitosyklissä MabTheraa laskimoon annoksena 375 mg/m^2 yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa ja sen jälkeisissä hoitosykleissä (2–6) 1600 mg MabTheraa ihon alle yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa.

- MabThera laskimoon (n= 88): ensimmäisessä hoitosyklissä MabTheraa laskimoon annoksena 375 mg/m^2 yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa, minkä jälkeen enintään viidessä hoitosyklissä MabThera-annos 500 mg/m^2 laskimoon yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa.

SAYWER-tutkimuksen osassa 2 mukana olleiden 176 potilaan analysoidut hoitovasteet esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2 Tehotulokset SAWYER-tutkimuksesta (BO25341) (Intent to Treat Population)

		Osa 2 N = 176	
		Laskimoon annettava rituksimabi (n = 88)	**Ihon alle annettava rituksimabi (n = 88)**
ORR[a]	**Vastearvio**	**80,7% (n = 71)**	**85,2% (n = 75)**
	95 %:n luottamusväli	**[70,9%, 88.3%]**	**[76,1%, 91,9%]**
CRR[a]	**Vastearvio**	**31,8% (n = 28)**	**27,3% (n = 24)**
	95 %:n luottamusväli	**[22,3%, 42,6%]**	**[18,3%, 37,8%]**
PFS[b]	**Osuus jolla PFS tapahtuma**	**42,0% (n = 37)**	**34,1% (n = 30)**
	95 %:n luottamusväli	**0,76 [0,47%, 1,23%]**	

ORR, kokonaishoitovaste (overall response rate)
CRR, täydellinen hoitovaste (complete response rate)
PFS, taudin etenemisestä vapaa elinaika (Progression-Free Survival) (tapahtuman, taudin etenemisen/relapsin tai mistä tahansa syystä tapahtuvan kuoleman suhde)
[a] – 3 kuukauden kohdalla tapahtuva seurantakäynti (Osa 2)
[b] – lopullisen analyysin kohdalla (mediaani seuranta-aika 53 kuukautta)

Kokonaistulokset vahvistavat sen, että MabTheran 1600 mg:n annoksina ihon alle annettavan lääkemuodon ja MabTheran 500 mg/m^2 annoksina laskimoon annettavan lääkemuodon hyöty–riski-profiili on verrannollinen.

Immunogeenisuus

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon kehitysohjelman tulokset osoittavat, että anti-rituksimabi vasta-aineen muodostumisessa ei nähdä merkittävästi eroa rituksimabin ihonalaisen ja laskimoon annon välillä. Hoidosta aiheutuneiden tai hoidon vuoksi lisääntyneiden vasta-aineiden ilmaantuvuus rituksimabille oli SAWYER-tutkimuksessa (BO25341) samankaltainen kummassakin hoitohaarassa: valmistetta laskimoon saaneilla 15 % vs. valmistetta ihon alle saaneilla 12 %. Hoidosta aiheutuneiden tai hoidon vuoksi lisääntyneiden vasta-aineiden ilmaantuvuutta rHuPH20:lle mitattiin vain valmistetta ihon alle saaneiden potilaiden haarassa, missä esiintyvyys oli 12 %. Yhdenkään potilaan testitulos rHuPH20:ta neutraloivien vasta-aineiden suhteen ei ollut positiivinen.

Vasta-ainevasteen kehittymisen anti-rituksimabille tai vasta-aineiden kehittymisen rHuPH20:lle kliinistä merkitystä MabTheran ihon alle annettavalla lääkemuodolla annetun hoidon kannalta ei tiedetä. Anti-rituksimabi vasta-aineilla tai rHuPH20 vasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutusta MabTheran turvallisuuteen, tehoon tai farmakokinetiikkaan.

Kliininen kokemus MabThera infuusiokonsentraatin, liuosta varten, käytöstä kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon

Kahdessa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 817 aikaisemmin hoitamatonta KLL-potilasta ja 552 uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko FC-solunsalpaajahoitoa (fludarabiinia 25 mg/m^2, syklofosfamidia 250 mg/m^2, päivinä 1–3) joka neljäs viikko kuuden syklin ajan tai MabTheraa yhdistettynä FC-solunsalpaajahoitoon (R-FC). MabTheraa annettiin annostuksella 375 mg/m^2 ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä ennen solunsalpaajahoitoa ja annostuksella 500 mg/m^2 seuraavien hoitosyklien ensimmäisenä päivänä. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heitä oli aikaisemmin hoidettu monoklonaalisella vasta-aineella tai jos heidän sairautensa ei ollut reagoinut (määritellään osittaisen vasteen puuttumisena vähintään 6 kk:n ajan) fludarabiinille tai jollekin muulle nukleosidianalogille. Tehon selvittämiseksi analysoitiin ensilinjan tutkimuksesta yhteensä 810 potilaan (403 R-FC, 407 FC) tiedot (taulukot 2a ja 2b) ja uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksesta 552 potilaan (276 R-FC, 276 FC) tiedot (taulukko 3).

Ensilinjan tutkimuksessa, jossa mediaaniseuranta-aika oli 48,1 kuukautta, mediaani PFS oli 55 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 33 kuukautta FC-ryhmässä (p < 0,0001, log-rank-testi). Tulokset kokonaiselinajan analyysistä osoittivat R-FC-hoidon merkitsevää etua verrattuna pelkkään FC-hoitoon (p = 0,0319, log-rank-testi) (taulukko 2a). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin tasaisesti useimmissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan (Binet luokat A-C) (taulukko 2b).

Taulukko 2a Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito
Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: MabThera + FC vs. pelkkä FC - seuranta-ajan mediaani 20,7 kuukautta

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	NR	NR	0,0319	27 %
Tapahtumavapaa elinaika	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-vaste	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Vasteen kesto*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Aika ennen uuden hoidon aloittamista	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla. NR (not reached): ei saavutettu; n.a. ei käytettävissä
* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR).
** Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Taulukko 2b Kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjan hoito
Riskisuhde taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (PFS) Binet-vaiheessa (ITT) - seuranta-ajan mediaani 48,1 kuukautta

Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	Potilasmäärä		Riskisuhde (hazard ratio, (95 % luottamusväli)	P-arvo (ei säädetty Wald-testi)
	FC	R-FC		
Binet-vaihe A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet-vaihe B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001

Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	Potilasmäärä		Riskisuhde (hazard ratio, (95 % luottamusväli)	P-arvo (ei säädetty Wald-testi)
	FC	R-FC		
Binet-vaihe C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

Uusiutuneen/refraktorisen taudin tutkimuksessa taudin etenemisestä vapaan elinajan (ensisijainen päätetapahtuma) mediaani oli 30,6 kuukautta R-FC-ryhmässä ja 20,6 kuukautta FC-ryhmässä (p = 0,0002, log-rank-testi). Etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua havaittiin lähes kaikissa potilasalaryhmissä, jotka analysoitiin lähtötason sairausriskin mukaan. R-FC-haarasta raportoitiin vähäistä, mutta ei merkittävää parannusta kokonaiselinajassa FC-haaraan verrattuna. Refraktorista tai uusiutunutta tautia sairastavien potilaiden farmakokineettisiä/kliinisiä tietoja ei ole saatavissa.

Taulukko 3 Uusiutuneen/refraktorisen kroonisen lymfaattisen leukemian hoito - yhteenveto tehoa koskevista tuloksista: MabThera + FC vs. pelkkä FC (seuranta-ajan mediaani 25,3 kuukautta)

Tehomuuttuja	Kaplan-Meier-estimaatti (kk): mediaaniaika tapahtumaan			Riskin väheneminen
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank-testin p-arvo	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Kokonaiseloonjäämisaika (OS)	51,9	NR	0,2874	17 %
Tapahtumavapaa elinaika	19,3	28,7	0,0002	36 %
Hoitovaste (CR, nPR, tai PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR-vaste	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Vasteen kesto*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Taudista vapaa elinaika (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Aika ennen uuden KLL-hoidon aloittamista	34,2	NR	0,0024	35 %

Hoitovaste ja CR-vasteet analysoitu Chi-Square-testin avulla.
* Koskee vain täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saaneita potilaita (CR, nPR, PR). NR (not reached): ei saavutettu n.a. ei käytettävissä
** Koskee vain täydellisen hoitovasteen saaneita.

Tulokset lisätutkimuksista, joissa MabTheraa käytettiin yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (mukaan lukien CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustiini ja kladribiini) aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen tauti, ovat myös osoittaneet korkeita kokonaisvasteita ja etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvää etua, vaikkakin toksisuus hieman lisääntyi (erityisesti myelotoksisuus). Nämä tutkimukset tukevat MabTheran käyttöä yhdessä minkä tahansa solunsalpaajan kanssa. Tutkimustulokset 180 potilaasta osoittavat, että aikaisemmasta MabThera-hoidosta on kliinistä hyötyä (mukaan lukien CR) ja ne tukevat MabTheran uusintahoitoa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rituksimabin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

MabTheraa annettiin kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille ihon alle 1600 mg:n vakioannoksina neljän viikon välein viiden hoitosyklin ajan sen jälkeen, kun ensimmäisessä hoitosyklissä oli annettu MabTheran laskimoon annettavaa lääkemuotoa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (fludarabiini ja syklofosfamidi [FC]). Hoitosyklissä 6 MabTheran Cmax-arvo seerumissa oli valmistetta ihon alle saaneessa ryhmässä pienempi kuin valmistetta laskimoon saaneessa ryhmässä. Geometriset keskiarvot (CV%) olivat 202 (36,1) µg/ml ja 280 (24,6) µg/ml, mistä saadaan keskimääräiseksi geometriseksi suhteeksi (Cmax, SC/Cmax, IV) 0,719 (90 %:n luottamusväli: 0,653, 0,792). MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä tmax-arvon geometrinen keskiarvo oli noin 3 vuorokautta, kun taas MabTheraa laskimoon saaneessa ryhmässä tmax saavutettiin infuusion lopussa tai lähellä sen päättymistä. Hoitosyklissä 5 (hoitosykliä 6 edeltävä annos) Ctrough (CV%) -arvojen geometriset keskiarvot olivat MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä (97,5 (g/ml [42,6]) suuremmat kuin MabTheraa laskimoon saaneessa ryhmässä (61,5 (g/ml [63,9]), mistä saadaan korjatuksi keskimääräiseksi geometriseksi suhteeksi (90 %:n luottamusväli) 1,53 (1,27–1,85). AUC-arvon geometriset keskiarvot (CV%) olivat hoitosyklissä 6 vastaavasti suuremmat MabTheraa ihon alle saaneessa ryhmässä (4088 µg(vrk/ml [34,2]) verrattuna MabTheraa laskimoon saaneeseen ryhmään (3630 µg(vrk/ml [32,8]), jolloin korjatuksi keskimääräiseksi geometriseksi suhteeksi (90 %:n luottamusväli) saadaan 1,10 (0,98–1,24).
Absoluuttiseksi biologiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin tutkimuksen BO25341 (SAWYER) populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 68,4 %.

Jakautuminen/eliminaatio

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon (1600 mg) arvioitu puoliintumisaika on 30 vuorokautta, arvioitu puhdistuma on 0,22 l/vrk ja keskustilan jakautumistilavuus on 4,65 l.

Erityisryhmät

Rituksimabin farmakokineettiset parametrit ovat monoklonaalisille vasta-aineille tyypillisesti riippuvaisia potilaan koosta. Kaikki puhdistumaan ja tilavuuteen liittyvät parametrit suurenivat kehon pinta-alan suurentuessa. Keskustila oli lisäksi naisilla hieman (9 %) pienempi kuin miehillä. Ihon alle annettavan lääkemuodon imeytymistä koskevat parametrit pienenivät, kun painoindeksi suureni. Kaikki potilaan koon ja rituksimabialtistuksen välistä suhdetta selvittäneet ehdolliset simulaatiot osoittivat, että vaikka vakioannokset ihon alle johtavat suurempiin eroihin altistuksessa (C_{trough} ja AUC_{τ}) pieni- ja isokokoisten tutkittavien välillä verrattuna painonmukaiseen annostukseen laskimoon annettaessa, se mahdollistaa kaikenkokoisten potilaiden ryhmissä C_{trough}- ja AUC_{τ}-arvojen pysymisen vähintään yhtä suurena kuin annettaessa valmiste laskimoon. Näin saavutetaan vähintään sama tavoitesaturaatio kuin annettaessa valmiste laskimoon. Yli 90 kg:n painoisten tutkittavien C_{trough}-arvot olivat samat annettaessa valmiste laskimoon tai ihon alle. 60–90 kg:n painoisten tutkittavien keskimääräiset C_{trough}-arvot olivat laskimoon annettaessa noin 16 % ja ja < 60 kg:n painoisten tutkittavien noin 34 % pienemmät verrattuna valmisten antamiseen ihon alle. Kehon pinta-alan suhteen isokokoisimpien potilaiden kolmannekseen kuuluvien tutkittavien C_{trough}-arvot olivat vastaavasti samat valmistetta laskimoon tai ihon alle saaneiden ryhmässä. Kehon pinta-alan suhteen keskikokoisten ja pienikokoisten potilaiden kolmanneksiin kuuluvien tutkittavien keskimääräiset C_{trough}-arvot olivat laskimoon annon jälkeen noin 12 % (keskikokoiset) ja 26 % (pienikokoiset) pienemmät verrattuna valmisteen antoon ihon alle.

Aikariippuvainen puhdistuma oli tutkittavan kokoon liittyvän suhteen lisäksi suurempi myös niillä tutkittavilla, joiden kasvain oli lähtötilanteessa kookkaampi. Tämä havainto sopii kohdevälitteiseen eliminaatioon. Suurempi aikariippuvainen puhdistuma tutkittavilla, joiden tautitaakka on suurempi, johtaisi pienempään alkuvaiheen altistukseen ja edellyttäisi pidempää aikaa saman altistuksen saavuttamiseen kuin tutkittavilla, joiden tautitaakka on pienempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rituksimabi on osoittautunut erittäin spesifiseksi B-solujen CD20-antigeeniä kohtaan. Ainoa Cynomolgus-apinoilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa ilmennyt vaikutus oli odotettu farmakologinen vaikutus, joka näkyi perifeerisen veren ja lymfoidisen kudoksen B-solujen määrän vähenemisenä.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisista vaikutusta on tutkittu Cynomolgus-apinoilla, joille annettiin enintään 100 mg/kg (20.–50. tiineyspäivänä). Tutkimuksissa ei havaittu viitteitä rituksimabin sikiötoksisuudesta. Sikiöiden lymfoidisissa elimissä havaittiin kuitenkin annoksesta riippuvaa farmakologista B-solujen vähenemistä, mikä jatkui vielä syntymän jälkeen, ja siihen liittyi myös vastasyntyneiden eläinten alentuneet IgG-tasot. Eläinten B-soluarvot palautuivat normaalitasolle 6 kuukauden kuluessa syntymän jälkeen, eikä tämä heikentänyt rokotusvastetta.

Mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole suoritettu standarditutkimuksia, sillä ne eivät ole tälle molekyylille merkityksellisiä. Rituksimabin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole suoritettu pitkäaikaisia tutkimuksia eläimillä.
Rituksimabin tai rHuPH20:n hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Yleistä toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa cynomolgus-apinoilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia uroksen tai naaraan lisääntymiselimiin. rHuPH20:n ei myöskään todettu vaikuttaneen siemennesteen laatuun.

Hiirellä tehdyissä alkion ja sikiön kehityksen tutkimuksissa rHuPH20 aiheutti sikiön painon laskua ja kiinnittyneiden alkioiden irtoamista systeemisissä altistuksissa, jotka olivat huomattavasti ihmisen terapeuttista altistusta suuremmat.
rHuPH20:n systeemisestä altistuksesta aiheutuneista epämuodostumista (eli teratogeenisuudesta) ei ole näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
α,α-trehaloosidihydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

MabTheran ihon alle annettavan lääkemuodon ja ruiskujen polypropeeni- tai polykarbonaattimateriaalin tai ruostumattomasta teräksestä valmistettujen siirto- ja injektioneulojen ja polyeteenistä valmistettujen Luer-kartiotulppien välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

6.3 Kestoaika

<u>Avaamaton injektiopullo</u>
3 vuotta

<u>Avattu injektiopullo</u>
Injektiopullosta ruiskuun siirretty liuos ihon alle annettava MabThera-valmiste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa ja sen jälkeen 8 tuntia 30 °C:ssa hajapäivänvalossa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulisi käyttää heti. Mikäli sitä ei käytetä heti, käyttövalmiiksi saattamisen tulisi tapahtua kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Värittömästä tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiininen päällyssinetti ja sininen muovinen irti napsautettava levy ja joka sisältää 1600 mg rituksimabia 13,4 ml:ssa liuosta.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

MabThera on pakattu steriileihin, säilytysainetta sisältämättömiin, pyrogeenittomiin, yhteen käyttökertaan tarkoitettuihin injektiopulloihin. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua MabTheran käyttövalmiiksi saattamista varten. Injektiopulloissa on irti repäistävä tarra, johon on merkitty valmisteen vahvuus, antotapa ja käyttöaihe. Tämä tarra on poistettava injektiopullosta ja kiinnitettävä ruiskuun ennen käyttöä. Ruiskujen ja muun lääkinnälliseen käyttöön tarkoitettujen viiltävien esineiden käytössä ja hävittämisessä on noudatettava tarkoin seuraavia ohjeita:

- Neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen.
- Laita kaikki käytetyt neulat ja ruiskut pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (pistonkestävään jäteastiaan).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/98/067/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. kesäkuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
USA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korea

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Muut kuin syöpään liittyvät käyttöaiheet:

Myyntiluvan haltijan on varmistuttava että kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän MabThera-valmistetta, annetaan seuraavaa:

Tietoja tuotteesta
Lääkärin opas (tietopaketti)
Potilasopas
Potilaskortti

Lääkärin MabThera-oppaan tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Huolellisen seurannan tarve infuusion annon aikana hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.
- Tarve tarkistaa potilaan tilanne ennen MabThera-hoidon aloittamista infektioiden, immunosuppression, aiemman/nykyisen immuunijärjestelmään vaikuttavan lääkityksen sekä äskettäin saatujen tai suunniteltujen rokotusten osalta.
- Tarve seurata potilasta MabThera-infuusion aikana ja sen jälkeen mahdollisten infektioiden, etenkin PML:n varalta.
- Yksityiskohtaisia tietoja PML:n riskistä, PML:n säännöllisen diagnostisoinnin tarpeesta sekä riittävistä toimenpiteistä PML:n diagnostisoimiseksi.
- Tarve neuvoa potilasta riskeistä, jotka liittyvät infektioihin ja PML:ään, mukaan lukien ne oireet, joista potilaan on oltava tietoinen sekä kehotus ottaa yhteys lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.
- Tarve antaa potilaalle potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä.

Potilasoppaan tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Yksityiskohtaisia tietoja infektioiden ja PML:n riskistä.
- Tietoja infektioiden, erityisesti PML:n, merkeistä ja oireista ja tarpeesta ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.
- Tämän informaation jakamisen tarve puolisolle tai omaisille.
- Tietoa potilaskortista.

MabThera-potilaskortin (muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin) tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot ja huomiot:

- Tarve pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää se kaikille potilasta hoitaville lääkäreille.
- Varoitus infektioiden ja PML:n riskistä, oireet mukaan lukien.
- Kehotus ottaa yhteys hoitavaan lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.

Ennen materiaalien jakamista myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen viranomaisen kanssa Lääkärin oppaan, Potilasoppaan ja potilaskortin sisällöstä.

Ihon alle annettava lääkemuoto:

Kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka antavat ihon alle annettavaa MabThera-valmistetta ihonalaisena injektiona, annetaan koulutusmateriaalia (« injektion antaminen vaihe vaiheelta » ja « vertailukortti »), jotta minimoidaan riski, että valmistetta käytetään hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavalla tavalla (off label) tai, että valmistetta annetaan virheellisen antoreitin kautta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

rituksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 10 mg/ml rituksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Lue lisäohjeet pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
100 mg / 10 ml
2 injektiopulloa à 10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/067/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

rituksimabi
i.v.

2. ANTOTAPA

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml:n injektiopullo (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

rituksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 10 mg/ml rituksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Lue lisäohjeet pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
500 mg / 50 ml
1 injektiopullo à 50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/067/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

rituksimabi
i.v.

2. ANTOTAPA

Laskimonsisäisenä infuusiona laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 ml:n injektiopullo (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. MUUTA

POTILASKORTIN TEKSTI (MUUT KUIN ONKOLOGISET KÄYTTÖAIHEET)

MabThera-potilaskortti (muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin)

Miksi minulle on annettu tämä kortti?

Tämän lääkkeen käytön aikana voit saada infektioita tavanomaista herkemmin. Tässä kortissa on kerrotaan:

- mitä sinun on tiedettävä ennen MabThera-hoidon saamista
- millaisia infektion oireet ovat
- mitä sinun on tehtävä, jos epäilet saaneesi jonkin infektion.

Kortin kääntöpuolella on myös sinun nimesi ja lääkärin nimi ja puhelinnumero.

Mitä teen tällä kortilla?

- Pidä kortti aina mukanasi esimerkiksi lompakossa tai käsilaukussa.
- Näytä korttia aina lääkärin, sairaanhoitajan tai hammaslääkärin vastaanottokäynneillä, ei pelkästään MabThera-hoidon määränneen lääkärin vastaanotolla.

Pidä kortti mukanasi vielä kahden vuoden ajan viimeisen MabThera-annoksen saamisen jälkeen, koska haittavaikutuksia voi kehittyä vielä useita kuukausia hoidon jälkeenkin.

Milloin minulle ei pidä antaa MabThera-hoitoa?

Sinulle ei saa antaa MabThera-hoitoa, jos sinulla on jokin aktiivinen infektio tai vakava elimistön immuunipuolustusjärjestelmän häiriö.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä, kuten solunsalpaajahoitoa, jotka saattavat vaikuttaa elimistösi immuunipuolustusjärjestelmään.

Mitä muuta minun on syytä tietää?

MabThera voi aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa vakavan aivoinfektion, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi eli PML:ksi. Se voi johtaa kuolemaan.

- PML:n oireita ovat
  - sekavuus, muistamattomuus tai ajattelun vaikeus
  - tasapainovaikeudet tai kävely- tai puhetavan muutokset
  - kehon toispuoleinen voimattomuus tai voimien heikkeneminen
  - näön sumeneminen tai näkökyvyn häviäminen.

Jos sinulle ilmaantuu jotakin näistä, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Kerro heille myös, että saat MabThera-hoitoa.

Mistä saan lisää tietoa?

Lisätietoja saat MabTheran pakkausselosteesta.

Hoidon aloituspäivämäärä ja yhteystiedot

Viimeisimmän infuusion päivämäärä: _____
Ensimmäisen infuusion päivämäärä: _____
Potilaan nimi:_____
Lääkärin nimi:_____
Lääkärin yhteystiedot:_____

Pidä aina lista käyttämistäsi lääkkeistä mukanasi, kun käyt terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla.

Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on tämän kortin sisältämistä tiedoista kysyttävää.

Millaisia infektion oireet ovat? Tarkkaile seuraavia mahdollisia infektion oireita: • kuume tai jatkuva yskä • laihtuminen • kipu, vaikka et ole satuttanut itseäsi • yleinen sairauden tai haluttomuuden tunne. **Jos sinulle ilmaantuu jotakin näistä oireista, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.** **Kerro heille myös, että saat MabThera-hoitoa.**	

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 1400 mg injektioneste, liuos, ihon alle

rituksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 1400 mg/11,7 ml rituksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
α,α-trehaloosidihydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1400 mg /11,7 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/067/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MabThera 1400 mg injektioneste, liuos, ihon alle

rituksimabi

ihon alle

2. ANTOTAPA

Vain ihon alle

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1400 ml/11,7 ml

6. MUUTA

Tiedot irti repäistävässä tarrassa

Lot
MabThera 1400 mg
rituksimabi

1400 mg/11,7 ml

Non-Hodgkin-lymfooman hoitoon, s.c.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle

rituksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 1600 mg/13,4 ml rituksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
α,α-trehaloosidihydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1600 mg /13,4 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/067/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle

rituksimabi

ihon alle

2. ANTOTAPA

Vain ihon alle

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1600 ml/13,4 ml

6. MUUTA

Tiedot irti repäistävässä tarrassa

Lot
MabThera 1600 mg
rituksimabi

1600 mg/13,4 ml

Kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon, s.c.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

MabThera 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
rituksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä MabThera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MabTheraa
3. Miten MabTheraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5 MabTheran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta

1. Mitä MabThera on ja mihin sitä käytetään

Mitä MabThera on
MabTheran vaikuttava aine on rituksimabi. Se on tietynlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Rituksimabi sitoutuu veren tietyntyyppisten valkosolujen, eli B-lymfosyyttien, pintaan. Kun rituksimabi sitoutuu tämän solun pintaan, solu kuolee.

Mihin MabTheraa käytetään
MabTheraa voidaan käyttää usean erilaisen taudin hoidossa aikuisilla ja lapsilla. Lääkärisi voi määrätä MabTheraa seuraavien sairauksien hoitoon:

a) Non-Hodgkin-lymfooma
Non-Hodgkin-lymfooma on imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin.
MabTheraa voidaan antaa aikuisille yksistään tai yhdessä solunsalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa.
Jos aikuisille annettu hoito tehoaa, MabTheraa voidaan antaa ylläpitohoitona 2 vuoden ajan alkuvaiheen hoidon päättymisen jälkeen.
MabTheraa annetaan lapsille ja nuorille yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa.

b) Krooninen lymfaattinen leukemia
Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on yleisin aikuisilla esiintyvä leukemia. KLL vaikuttaa tiettyyn lymfosyyttiin, B-soluun, joka syntyy luuytimessä ja kehittyy imusolmukkeissa. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla on liian paljon poikkeavia lymfosyytteja, jotka kerääntyvät pääasiassa luuytimeen ja vereen. Nämä poikkeavat B-lymfosyytit aiheuttavat niitä oireita, joita sinulla ehkä on. MabThera yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin tuhoaa näitä soluja, ja ne poistuvat elimistöstä vaiheittain biologisten prosessien avulla.

c) Nivelreuma
MabTheraa käytetään nivelreuman hoitoon. Nivelreuma on nivelten sairaus. B-lymfosyytit ovat mukana aiheuttamassa osaa niistä oireista, joita sinulla on. MabTheraa käytetään niiden nivelreumapotilaiden hoitoon, jotka ovat jo kokeilleet joitakin muita lääkkeitä, joiden teho ei ole ollut riittävä tai teho on menetetty, tai ne ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia. MabThera otetaan yleensä yhdessä toisen lääkkeen, metotreksaatin, kanssa.

MabThera hidastaa nivelreuman aiheuttamia nivelvaurioita ja lisää kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

Paras vaste MabThera-hoidolle on havaittu niillä potilailla, joiden verikokeista on löydetty reumafaktori- ja/tai anti-CCP-vasta-aineita (syklisten sitrullinoituneiden peptidien vasta-aine). Nivelreumassa molempien testien tulokset ovat yleensä positiiviset, mikä auttaa diagnoosin tekemisessä.

d) Granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti
MabTheraa käytetään aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille granulomatoottisen polyangiitin (jota kutsuttiin aiemmin Wegenerin granulomatoosiksi) tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon. Sitä käytetään yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa.

Granulomatoottinen polyangiitti ja mikroskooppinen polyangiitti ovat kaksi verisuonitulehdustyyppiä, jotka vaikuttavat pääasiassa keuhkoihin ja munuaisiin, mutta saattavat vaikuttaa myös muihin elimiin. B-lymfosyytit ovat mukana näiden sairauksien synnyssä.

e) Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)
MabTheraa käytetään keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon. Tavallinen pemfigus on autoimmuunisairaus, josta aiheutuu kivuliaita rakkuloita iholle sekä suun, nenän, kurkun ja sukupuolielinten limakalvoille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MabTheraa

Älä käytä MabTheraa
- jos olet allerginen rituksimabille, muille rituksimabin tyyppisille proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan vaikea aktiivinen infektio
- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt
- jos sinulla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta tai vaikea-asteinen huonossa hoitotasapainossa oleva sydäntauti ja sairastat nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, sinulle ei saa antaa MabTheraa. Jos et ole varma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa
- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti-infektio. Muutamissa tapauksissa B-hepatiittia aikaisemmin sairastaneiden potilaiden hepatiitti on aktivoitunut uudelleen, mikä voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan. Lääkäri seuraa tarkoin B-hepatiitin sairastaneiden potilaiden tilaa aktiivisen B-hepatiitin oireiden havaitsemiseksi
- jos sinulla on joskus ollut jokin sydänsairaus (esim. rasitusrintakipua, sydämentykytystä tai sydämen vajaatoimintaa) tai hengitysvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa. Lääkäri saattaa katsoa erityisen hoidon tarpeelliseksi MabThera-hoidon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa myös, jos arvioit, että ehkä tarvitset rokotuksia lähitulevaisuudessa mukaan lukien rokotukset, joita tarvitaan ulkomaille matkustettaessa. Joitakin rokotteita ei saa antaa samaan aikaan kuin MabTheraa tai muutamia kuukausia sen jälkeen, kun olet saanut MabThera-annoksen. Lääkärisi tarkistaa, jos tarvitset rokotuksia, ennen kuin saat MabTheraa.

Jos sairastat nivelreumaa, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia tai tavallista pemfigusta, kerro lääkärillesi lisäksi

- jos epäilet, että sinulla on infektio, myös lievä sellainen, kuten nuhakuume. MabThera vaikuttaa soluihin, jotka auttavat elimistöä taistelemaan infektioita vastaan. Sinun tulisi odottaa, että infektio on parantunut, ennen kuin voit saada MabTheraa. Kerro myös lääkärille, jos sinulla aiemmin on ollut useita infektioita tai jos sairastat vakavia infektioita.

Lapset ja nuoret

Non-Hodgkin-lymfooma

MabTheraa voidaan antaa vähintään 6 kuukauden ikäisten lasten ja nuorten non-Hodgkin-lymfooman, etenkin CD20-positiivisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, Burkittin lymfooman / Burkittin leukemian (kypsien B-solujen akuutti leukemia) ja Burkitt-tyyppisen lymfooman hoitoon.
Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias.

Granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti

MabTheraa voidaan käyttää nuorten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten granulomatoottisen polyangiitin (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon. MabTheran käytöstä lapsille ja nuorille muiden sairauksien hoitoon on vähän tietoja.

Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias.

Muut lääkevalmisteet ja MabThera

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. MabThera saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa MabTheran vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti

- jos käytät verenpainelääkkeitä. Sinua saatetaan kehottaa jättämään tällainen muu lääkitys ottamatta 12 tuntiin ennen MabThera-hoidon antamista. Tämä johtuu siitä, että joidenkin potilaiden verenpaine on laskenut MabThera-hoidon antamisen aikana.
- jos olet joskus käyttänyt immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai immuunijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. MabThera voi läpäistä istukan ja vaikuttaa sikiöön.
Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun ja kumppanisi on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä MabThera-hoidon aikana ja 12 kuukautta viimeisen MabThera-hoitokerran jälkeen.
MabThera erittyy hyvin pienissä määrin rintamaitoon. Koska pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat tuntemattomia, imettämistä ei varmuuden vuoksi suositella MabThera-hoidon aikana eikä 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, vaikuttaako MabThera kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita.

MabThera sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää 52,6 mg natriumia (ruoka-/keittosuolan pääainesosa) per 10 ml:n injektiopullo ja 263,2 mg natriumia per 50 ml:n injektiopullo. Tämä vastaa 2,6 %:a (10 ml:n injektiopullo) ja 13,2 %:a (50 ml:n injektiopullo) suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten MabTheraa annetaan

Miten MabTheraa annetaan
MabThera-hoidon antamiseen perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja antaa hoidon sinulle. He seuraavat vointiasi tarkoin tämän lääkkeen antamisen aikana. Näin voidaan havaita, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.
MabThera-hoito annetaan sinulle aina tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Ennen MabTheran antamista annettavat lääkkeet
Sinulle annetaan ennen MabTheraa muita lääkkeitä (esilääkitystä) mahdollisten haittavaikutusten estämiseksi tai vähentämiseksi.

Kuinka kauan ja kuinka usein hoitoa annetaan

a) Jos saat hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan
- *Jos saat pelkkää MabTheraa*
  MabTheraa annetaan kerran viikossa neljän viikon ajan. Toistuvat MabThera-hoitojaksot ovat mahdollisia.
- *Jos saat MabTheraa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa*
  MabThera annetaan samana päivänä solunsalpaajahoidon kanssa. Tätä hoitoa annetaan tavallisesti 3 viikon välein enintään 8 hoitojakson ajan.
- Jos hoito tehoaa hyvin, saatat saada MabTheraa ylläpitohoitona 2–3 kuukauden välein kahden vuoden ajan. Lääkäri saattaa tehdä tähän muutoksia sen mukaan, miten hyvin lääkehoito tehoaa.
- Jos olet alle 18-vuotias, sinulle annetaan MabTheran lisäksi solunsalpaajahoitoa. Saat MabThera-hoitoa 3,5–5,5 kuukauden aikana enintään 6 kertaa.

b) Jos saat hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan
Jos saat MabTheraa yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin, saat MabThera-infuusion ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä yhteensä 6 hoitojakson ajan. Jokainen hoitosykli kestää 28 päivää. Solunsalpaajahoito annetaan MabThera-infuusion jälkeen. Lääkäri päättää, jos sinulle pitää antaa samanaikaisesti muuta tukihoitoa.

c) Jos saat hoitoa nivelreumaan
Yksi hoitojakso koostuu kahdesta erillisestä infuusiosta, joiden väli on 2 viikkoa. Toistuvat MabThera-hoitojaksot ovat mahdollisia. Lääkäri päättää sairautesi merkkien ja oireiden perusteella, milloin MabTheraa pitäisi antaa uudelleen. Se saattaa olla tarpeen vasta kuukausien kuluttua.

d) Jos saat hoitoa granulomatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin
MabThera-hoito koostuu neljästä viikon välein annettavasta infuusiosta. Ennen MabThera-hoidon aloittamista annetaan tavallisesti kortikosteroideja pistoksina. Lääkäri saattaa missä tahansa vaiheessa aloittaa suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen sairautesi hoitoon.
Jos olet vähintään 18-vuotias ja saat hoitoon hyvän vasteen, saatat saada MabTheraa ylläpitohoitoon. Ylläpitohoitoon annetaan kaksi erillistä infuusiota, joiden väli on 2 viikkoa. Tämän jälkeen saat yhden infuusion kuuden kuukauden välein vähintään kahden vuoden ajan. Lääkäri saattaa päättää jatkaa MabThera-hoitoa pidempään (enintään 5 vuotta) sen mukaan, miten vastaat lääkehoitoon.

e) Jos saat hoitoa tavalliseen pemfigukseen
Yksi hoitojakso koostuu kahdesta erillisestä infuusiosta, joiden väli on 2 viikkoa. Jos saat hyvän vasteen hoitoon, sinulle saatetaan antaa MabTheraa ylläpitohoitona. Alkuvaiheen hoidon jälkeen

ylläpitohoitoa annetaan 1 vuoden kuluttua ja 18 kuukauden kuluttua ja sen jälkeen 6 kuukauden välein tarvittaessa tai lääkärin määrittämän hoitoaikataulun mukaan riippuen siitä, miten hyvän vasteen saat hoitoon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta jotkut voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Harvoissa tapauksissa nämä reaktiot ovat johtaneet kuolemaan.

Infuusioreaktiot
Infuusion ensimmäisten 24 tunnin aikana saattaa esiintyä kuumetta, vilunväristyksiä ja vapinaa. Harvemmin joillekin potilaille voi ilmaantua infuusiokohdan kipua, rakkuloita, kutinaa, pahoinvointia, väsymystä, päänsärkyä, hengitysvaikeuksia, verenpaineen kohoamista, hengityksen vinkumista, epämukavia tuntemuksia kurkussa, kielen tai kurkun turpoamista, nenän kutinaa tai vuotamista, oksentelua, ihon punoitusta tai sydämentykytystä, sydänkohtaus tai verihiutaleiden vähyys. Jos sinulla on sydänsairaus tai rasitusrintakipuja, nämä reaktiot saattavat pahentua. **Kerro infuusiota antavalle henkilölle heti**, jos sinulle tai lapsellesi ilmaantuu mikä tahansa näistä oireista, koska silloin saattaa olla tarpeen hidastaa infuusionopeutta tai keskeyttää infuusio. Tarvitset ehkä lisähoitoa, kuten antihistamiini- tai parasetamolilääkitystä. Infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet tai lievittyneet. Nämä reaktiot ovat harvinaisempia toisen infuusion aikana. Lääkäri saattaa lopettaa MabThera-hoidon, jos nämä reaktiot ovat vakavia.

Infektiot
Kerro lääkärille heti, jos sinulle tai lapsellesi ilmaantuu infektion oireita, kuten

- kuumetta, yskää, kurkkukipua, kirvelyä virtsatessa tai jos tunnet olosi heikoksi tai sairaaksi
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetys. Nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta vakavasta aivoinfektiosta, joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia eli PML).
- kuumetta, päänsärkyä ja niskajäykkyyttä, koordinaatiohäiriöitä (ataksia), persoonallisuuden muutos, aistiharhoja, tajunnantason muutos, kouristuskohtauksia tai kooma, sillä ne voivat johtua vakavasta aivoinfektiosta (enteroviraalinen meningoenkefaliitti), joka voi johtaa kuolemaan.

MabThera-hoidon aikana voit sairastua infektioihin aiempaa herkemmin. Tällaiset infektiot ovat yleensä nuhakuumeita, mutta myös keuhkokuume, virtsatieinfektiot tai vakavia virusinfektioita ovat mahdollisia. Nämä infektiot on lueteltu kohdassa ”Muut haittavaikutukset”.

Jos saat hoitoa nivelreumaan, granulomatoottiseen polyangiittiin, mikroskooppiseen polyangiittiin tai tavalliseen pemfigukseen, löydät nämä tiedot myös lääkärin antamasta MabThera-potilaskortista. Pidä kortti mukanasi ja näytä se puolisollesi tai hoitajallesi.

Ihoreaktiot
Hyvin harvoin voi ilmetä vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta. **Kerro lääkärillesi heti, jos havaitset minkä tahansa näistä oireista.**

Muut haittavaikutukset:

a) Jos sinä saat tai lapsesi saa hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan tai krooniseen lymfaattiseen leukemiaan

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- bakteeri- tai virusinfektiot, keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- pieni määrä veren valkosoluja (kuumeinen tai kuumeeton), pieni määrä verihiutaleita
- pahoinvointi
- kaljut kohdat päänahassa, vilunväristykset, päänsärky
- heikentynyt immuniteetti, mikä johtuu tiettyjen infektioilta suojaavien vasta-aineiden (immunoglobuliinien) vähenemisestä veressä.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- infektiot veressä (verenmyrkytys, sepsis), keuhkokuume, herpes, vilustuminen, keuhkoputken infektiot, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja on tuntematon, sivuontelotulehdus, B-hepatiitti
- pieni määrä veren punasoluja (anemia), kaikkien verisolujen pieni määrä
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- korkea verensokeri, painonlasku, turvotus kasvoissa ja kehossa, veren kohonnut LDH-entsyymipitoisuus, veren alentunut kalsiumpitoisuus
- ihon tuntoaistin poikkeavuudet, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu, tikkuilu, vähentynyt kosketuksen tunne
- levottomuuden tunne, nukahtamisvaikeudet
- kasvojen ja muiden ihoalueiden voimakas punoitus verisuonten laajentumisen seurauksena
- huimauksen tai ahdistuneisuuden tunne
- lisääntynyt kyynelvuoto, kyynelkanavan häiriöt, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- korvien soiminen, korvakipu
- sydänhäiriöt, kuten sydänkohtaus, epätasainen tai nopea syke
- korkea tai matala verenpaine (matala verenpaine etenkin pystyasennossa)
- hengitysteiden lihasten kiristyminen, mistä aiheutuu hengityksen vinkumista (bronkospasmi), tulehdus, ärsytys keuhkoissa, kurkussa tai poskionteloissa, hengenahdistus, nenän vuotaminen
- oksentaminen, ripuli, mahakipu, ärsytys tai haavauma kurkussa ja suussa, nielemisvaikeudet, ummetus, ruoansulatushäiriö
- syömishäiriöt, riittämättömästä syömisestä johtuva painonlasku
- nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- lihashäiriöt, kuten lihasten kireys, nivel- tai lihassärky, selkä- ja niskakipu
- kipu kasvaimessa
- yleinen epämukava tunne tai rauhattomuuden tai väsymyksen tunne, vapina, flunssan oireet
- usean elimen toimintavajaus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- veren hyytymishäiriöt, veren punasolujen vähentynyt tuotanto, veren punasolujen lisääntynyt hajoaminen (aplastinen hemolyyttinen anemia), turvonneet tai suurentuneet imusolmukkeet
- alakuloisuus sekä asioiden tekemiseen liittyvän kiinnostuksen tai nautinnon häviäminen, hermostuneisuuden tunne
- makuhäiriöt, kuten makuaistin muutokset
- sydänhäiriöt, kuten hidastunut sydämen syke tai rintakipu (angina pectoris)
- astma, elimistön hapenpuute
- mahan turpoaminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- lyhytaikaisesti kohonnut tietyntyyppisten vasta-aineiden (immunoglobuliinien, IgM:n) määrä, veren kemiallisen koostumuksen häiriö, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta

- hermostovaurioita käsissä ja jaloissa, kasvohalvaus
- sydämen vajaatoiminta
- verisuonitulehdus, myös iho-oireita aiheuttava
- hengityksen vajaatoiminta
- suoliston seinämän vaurio (perforaatio)
- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- munuaisten vajaatoiminta
- vaikea näönmenetys.

Tuntemattomat (näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tiedetä)
- veren valkosolujen viivästynyt väheneminen
- infuusion jälkeinen verihiutaleiden väheneminen, joka voi korjautua, mutta voi harvoissa tapauksissa olla kuolemaan johtava
- kuulonmenetys, muiden aistien menetys
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoenkefaliitti).

Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavat lapset ja nuoret:
Non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla esiintyneet haittavaikutukset olivat yleensä samankaltaisia kuin non-Hodgkin-lymfoomaa tai kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla aikuisilla. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kuume, johon liittyi tietyntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähyyttä, suun limakalvojen tulehdusta tai haavaumia ja allergisia reaktioita (yliherkkyyttä).

b) Jos saat hoitoa nivelreumaan

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
- infektiot, kuten keuhkokuume (bakteeri-infektio)
- virtsaamiskipu (virtsatieinfektio)
- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmaantua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- verenpaineen muutokset, pahoinvointi, ihottuma, kuume, kutinan tunne, nenän vuotaminen tai tukkeutuminen sekä aivastelu, vilunväristykset, nopea sydämen syke ja väsymys
- päänsärky
- muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä, esim. tiettyjen infektioilta suojaavien proteiinien vähenemistä veressä (immunoglobuliinit).

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):
- infektiot, kuten keuhkoputkentulehdus (bronkiitti)
- paineen tunne tai pulsoiva kipu nenän, poskien ja silmien takana (sivuontelotulehdus eli sinuiitti), vatsakipu, oksentaminen ja ripuli, hengitysvaikeudet
- jalan sieni-infektio
- kohonnut veren kolesterolitaso
- ihon harhatuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely tai polttelu, iskias, migreeni, huimaus
- hiusten lähtö
- masennus, ahdistuneisuus
- ruoansulatushäiriöt, ripuli, refluksitauti (mahahapon nousua ruokatorveen), ärsytys ja/tai haavauma kurkussa ja suussa
- kipu ylävatsassa, selässä, lihaksissa ja/tai nivelissä

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):
- nesteen kertyminen kasvoihin ja elimistöön
- tulehdus ja/tai ärsytys keuhkoissa tai kurkussa, yskä

- ihoreaktiot, kuten nokkosihottuma, kutina ja ihottuma
- allergiset reaktiot, kuten hengityksen vinkuminen tai hengenahdistus, kasvojen ja kielen turvotus, pyörtyminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):
- monimuotoinen oireyhtymä, joka ilmenee muutamia viikkoja MabThera-infuusion jälkeen ja johon kuuluu allergisia reaktioita, kuten ihottumaa, kutinaa, nivelkipua, turvonneita imusolmukkeita ja kuumetta
- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- vakava virusinfektio
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoenkefaliitti).

MabTheran muita harvinaisia haittavaikutuksia ovat veren valkosolujen (neutrofiilien) lasku. Valkosolut auttavat elimistöä taistelussa infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat olla vaikeita (katso lisätietoja tämän kappaleen kohdassa ***Infektiot***).

c) Jos sinä saat tai lapsesi saa hoitoa granulomatoottiseen polyangiittiin tai mikroskooppiseen polyangiittiin

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
- infektiot, kuten rintakehän infektiot, virtsatietulehdukset (kipua virtsaamisen yhteydessä), vilustumiset ja herpesinfektiot
- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmaantua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- ripuli
- yskä tai hengenahdistus
- nenäverenvuoto
- kohonnut verenpaine
- nivel- tai selkäkipu
- lihasnykäykset tai vapina
- huimauksen tunne
- vapina (tärinä, usein käsissä)
- univaikeudet (unettomuus)
- käsien tai nilkkojen turpoaminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):
- ruoansulatusvaivat
- ummetus
- ihottuma, mukaan lukien akne tai läiskät ihossa
- punastelu tai ihon punoitus
- kuume
- nenän tukkoisuus tai vuotaminen
- kireät tai kipeät lihakset
- lihassärky tai käsien tai jalkojen kipu
- pieni veren punasolumäärä (anemia)
- pieni verihiutalemäärä
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- sydämen rytmin muutokset tai sydämen sykkeen nopeutuminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava. Iholla tai limakalvoilla, kuten suun sisäpuolella, sukupuolielinten alueella tai silmäluomissa, saattaa esiintyä punoitusta, johon liittyy usein rakkuloita ja jonka yhteydessä saattaa esiintyä kuumetta.
- B-hepatiitti-infektion uusiutuminen

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- vakava virusinfektio
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoenkefaliitti).

Granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavat lapset ja nuoret:
Haittavaikutukset olivat granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla yleensä samantyyppisiä kuin granulomatoottista polyangiittia tai mikroskooppista polyangiittia sairastavilla aikuisilla. Yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat infektiot, allergiset reaktiot ja pahoinvointi.

d) Jos saat hoitoa tavalliseen pemfigukseen

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
- allergiset reaktiot, jotka esiintyvät todennäköisimmin infuusion aikana, mutta voivat ilmaantua jopa 24 tuntia infuusion jälkeen
- päänsärky
- infektiot, kuten infektiot rintakehän alueella
- pitkäkestoinen masennus
- hiustenlähtö.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):
- infektiot, kuten flunssa, herpesinfektiot, silmätulehdus, sammas ja virtsatieinfektiot (kipu virtsatessa)
- mielialahäiriöt, kuten ärtyisyys ja masennus
- ihon häiriöt, kuten kutina, nokkosihottuma ja hyvänlaatuisen kyhmyt
- väsymyksen tai huimauksen tunne
- kuume
- nivel- tai selkäkipu
- mahakipu
- lihaskipu
- tavanomaista nopeampi sydämen syke.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- vakava virusinfektio
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoenkefaliitti).

MabThera saattaa myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä.

Jos saat MabTheraa muiden lääkkeiden kanssa, osa mahdollisesti kokemistasi haittavaikutuksista voi johtua muista lääkkeistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MabTheran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MabThera sisältää

- Vaikuttava aine on rituksimabi.
  10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg rituksimabia (10 mg/ml).
  50 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg rituksimabia (10 mg/ml).
- Muut aineet ovat natriumsitraatti, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

MabThera on kirkas, väritön liuos, joka toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten.
10 ml:n injektiopullo: 2 injektiopullon pakkaus.
50 ml:n injektiopullo: 1 injektiopullon pakkaus.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7039831

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu/.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

MabThera 1400 mg injektioneste, liuos, ihon alle
rituksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä MabThera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa
3. Miten MabTheraa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5 MabTheran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MabThera on ja mihin sitä käytetään

Mitä MabThera on
MabTheran vaikuttava aine on rituksimabi. Se on tietynlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Rituksimabi sitoutuu veren tietyntyyppisten valkosolujen, eli B-lymfosyyttien, pintaan. Kun rituksimabi sitoutuu tämän solun pintaan, solu kuolee.
MabTheraa on saatavana tiputuksena annettavana lääkkeenä (MabThera 100 mg tai MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten) sekä ihon alle annettavana lääkkeenä (MabThera 1400 mg tai MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle).

Mihin MabTheraa käytetään
MabThera 1400 mg:aa käytetään aikuisten non-Hodgkin-lymfooman hoitoon.
- Non-Hodgkin-lymfooma on imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin.

MabThera 1400 mg voidaan antaa yksistään tai yhdessä solunsalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa.

MabThera-hoito aloitetaan aina tiputuksena (laskimoon annettavana infuusiona).

Tämän jälkeen sinulle annetaan MabTheraa pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, milloin MabTheran antaminen pistoksina voidaan aloittaa.

Jos hoito tehoaa, MabTheraa voidaan antaa ylläpitohoitona 2 vuoden ajan alkuvaiheen hoidon päättymisen jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa

Älä käytä MabTheraa
- jos olet allerginen rituksimabille, muille rituksimabin tyyppisille proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen hyaluronidaasille (pistoksena annetun vaikuttavan aineen imeytymistä parantava entsyymi)
- jos sinulla on parhaillaan vaikea aktiivinen infektio

- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, sinulle ei saa antaa MabTheraa. Jos et ole varma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa

- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti-infektio. Muutamissa tapauksissa B-hepatiittia aikaisemmin sairastaneiden potilaiden hepatiitti on aktivoitunut uudelleen, mikä voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan. Lääkäri seuraa tarkoin B-hepatiitin sairastaneiden potilaiden tilaa aktiivisen B-hepatiitin oireiden havaitsemiseksi.
- jos sinulla on joskus ollut jokin sydänsairaus (esim. rasitusrintakipua, sydämentykytystä tai sydämen vajaatoimintaa) tai hengitysvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa. Lääkäri saattaa katsoa erityisen hoidon tarpeelliseksi MabThera-hoidon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa myös, jos arvioit, että ehkä tarvitset rokotuksia lähitulevaisuudessa mukaan lukien rokotukset, joita tarvitaan ulkomaille matkustettaessa. Joitakin rokotteita ei saa antaa samaan aikaan kuin MabTheraa tai muutamia kuukausia sen jälkeen, kun olet saanut MabThera-annoksen. Lääkärisi tarkistaa, jos tarvitset rokotuksia, ennen kuin saat MabTheraa.

Lapset ja nuoret
Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias, koska MabTheran käytöstä lasten ja nuorten hoidossa on toistaiseksi melko vähän kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja MabThera
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. MabThera saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa MabTheran vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti

- jos käytät verenpanelääkkeitä. Sinua saatetaan kehottaa jättämään tällainen muu lääkitys ottamatta 12 tuntiin ennen MabThera-hoidon antamista. Tämä johtuu siitä, että joidenkin potilaiden verenpaine on laskenut MabThera-hoidon antamisen aikana.
- jos olet joskus käyttänyt immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai immuunijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. MabThera voi läpäistä istukan ja vaikuttaa sikiöön.
Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun ja kumppanisi on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä MabThera-hoidon aikana ja 12 kuukautta viimeisen MabThera-hoitokerran jälkeen. MabThera erittyy hyvin pienissä määrin rintamaitoon. PKoska pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat tuntemattomia, imettämistä ei varmuuden vuoksi suositella MabThera-hoidon aikana eikä 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Ei tiedetä, vaikuttaako MabThera kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita.

Natrium
MabThera 1400 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (ruoka-/keittosuolan pääainesosa) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten MabTheraa annetaan

Miten MabTheraa annetaan
MabThera-hoidon antamiseen perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja antaa hoidon sinulle. He seuraavat vointiasi tarkoin tämän lääkkeen antamisen aikana. Näin voidaan havaita, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Hoito aloitetaan aina antamalla MabTheraa tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Saat tämän jälkeen MabTheraa noin 5 minuuttia kestävänä pistoksena ihon alle (subkutaaninen injektio). Lasisessa injektiopulloissa on irti repäistävä tarra, johon valmisteen tiedot on merkitty. Lääkäri tai hoitaja laittaa tarran ruiskuun ennen pistoksen antamista.

Lääkäri päättää, milloin MabTheran antaminen pistoksina voidaan aloittaa.

Kun hoito annetaan pistoksina ihon alle, pistokset annetaan vain vatsan alueelle, ei muualle kehoon eikä sellaisille vatsan alueille, joilla on ihossa punoitusta, mustelma, aristusta, kovettuma tai jos alueella on luomia tai arpia.

Ennen MabTheran antamista annettavat lääkkeet
Sinulle annetaan ennen MabTheraa muita lääkkeitä (esilääkitystä) mahdollisten haittavaikutusten estämiseksi tai vähentämiseksi.

Kuinka kauan ja kuinka usein hoitoa annetaan
- MabThera annetaan sinulle samana päivänä solunsalpaajahoidon kanssa. Tätä hoitoa annetaan tavallisesti kerran 3 viikossa enintään 8 kertaa.
- Jos hoito tehoaa hyvin, saatat saada MabTheraa ylläpitohoitona 2–3 kuukauden välein kahden vuoden ajan.
  Lääkäri saattaa tehdä tähän muutoksia sen mukaan, miten hyvin lääkehoito tehoaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta jotkut voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Jotkut näistä haittavaikutuksista ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan.

Injektiokohdan reaktiot
Monilla potilailla esiintyy MabThera-pistoksen antokohdassa paikallisia haittavaikutuksia. Tällaisia haittavaikutuksia ovat kipu, turvotus, mustelmat, verenvuoto, ihon punoitus, kutina ja ihottuma. Lääkäri saattaa lopettaa MabThera-hoidon, jos nämä reaktiot ovat vakavia.

Infektiot
Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu infektion oireita, kuten
- kuumetta, yskää, kurkkukipua, kirvelyä virtsatessa tai jos tunnet olosi heikoksi tai sairaaksi

- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetys. Nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta vakavasta aivoinfektiosta, joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia eli PML).
- kuumetta, päänsärkyä ja niskajäykkyyttä, koordinaatiohäiriöitä (ataksia), persoonallisuuden muutos, aistiharhoja, tajunnantason muutos, kouristuskohtauksia tai kooma, sillä ne voivat johtua vakavasta aivoinfektiosta (enteroviraalinen meningoenkefaliitti), joka voi johtaa kuolemaan.

Voit MabThera-hoidon aikana sairastua infektioihin aiempaa herkemmin. Tällaiset infektiot ovat yleensä nuhakuumeita, mutta myös keuhkokuume tai virtsatieinfektiot ovat mahdollisia. Nämä infektiot on lueteltu kohdassa ”Muut haittavaikutukset”.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaitukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)
- bakteeri- tai virusinfektiot, keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- pieni määrä veren valkosoluja (kuumeinen tai kuumeeton), pieni määrä verihiutaleita
- pahoinvointi
- kaljut kohdat päänahassa, vilunväristykset, päänsärky
- heikentynyt immuniteetti, mikä johtuu tiettyjen infektioilta suojaavien vasta-aineiden (immunoglobuliinien) vähenemisestä veressä.

Yleiset haittavaitukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- infektiot veressä (verenmyrkytys, sepsis), keuhkokuume, herpes, vilustuminen, keuhkoputken infektiot, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja on tuntematon, sivuontelotulehdus, B-hepatiitti
- pieni määrä veren punasoluja (anemia), kaikkien verisolujen pieni määrä
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- korkea verensokeri, painonlasku, turvotus kasvoissa ja kehossa, veren kohonnut LDH-entsyymipitoisuus, veren alentunut kalsiumpitoisuus
- ihon tuntoaistin poikkeavuudet, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu, tikkuilu, vähentynyt kosketuksen tunne
- levottomuuden tunne, nukahtamisvaikeudet
- kasvojen ja muiden ihoalueiden voimakas punoitus verisuonten laajentumisen seurauksena
- huimauksen tai ahdistuneisuuden tunne
- lisääntynyt kyynelvuoto, kyynelkanavan häiriöt, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- korvien soiminen, korvakipu
- sydänhäiriöt, kuten sydänkohtaus, epätasainen tai nopea syke
- korkea tai matala verenpaine (matala verenpaine etenkin pystyasennossa)
- hengitysteiden lihasten kiristyminen, mistä aiheutuu hengityksen vinkumista (bronkospasmi), tulehdus, ärsytys keuhkoissa, kurkussa tai poskionteloissa, hengenahdistus, nenän vuotaminen
- oksentaminen, ripuli, mahakipu, ärsytys tai haavauma kurkussa ja suussa, nielemisvaikeudet, ummetus, ruoansulatushäiriö
- syömishäiriöt, riittämättömästä syömisestä johtuva painonlasku
- nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- lihashäiriöt, kuten lihasten kireys, nivel- tai lihassärky, selkä- ja niskakipu
- kipu kasvaimessa
- yleinen epämukava tunne tai rauhattomuuden tai väsymyksen tunne, vapina, flunssan oireet
- usean elimen toimintavajaus.

Melko harvinaiset haittavaitukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- veren hyytymishäiriöt, veren punasolujen vähentynyt tuotanto ja veren punasolujen lisääntynyt hajoaminen (aplastinen hemolyyttinen anemia), turvonneet tai suurentuneet imusolmukkeet
- alakuloisuus sekä asioiden tekemiseen liittyvän kiinnostuksen tai nautinnon häviäminen, hermostuneisuuden tunne

- makuhäiriöt, kuten makuaistin muutokset
- sydänhäiriöt, kuten hidastunut sydämen syke tai rintakipu (angina pectoris)
- astma, elimistön hapenpuute
- mahan turpoaminen.

Hyvin harvinaiset haittavaitukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)
- lyhytaikaisesti kohonnut tietyntyyppisten vasta-aineiden (immunoglobuliinien, IgM:n) määrä, veren kemiallisen koostumuksen häiriö, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta
- hermovaurioita käsissä ja jaloissa, kasvohalvaus
- sydämen vajaatoiminta
- verisuonitulehdus, myös iho-oireita aiheuttava
- hengityksen vajaatoiminta
- suoliston seinämän vaurio (perforaatio)
- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava
- munuaisten vajaatoiminta
- vaikea näönmenetys (merkki aivohermojen vauriosta).

Tuntemattomat (näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tiedetä)
- veren valkosolujen viivästynyt väheneminen
- infuusion jälkeinen akuutti verihiutaleiden väheneminen, joka voi korjautua, mutta voi harvoissa tapauksissa olla kuolemaan johtava
- kuulonmenetys, muiden aistien menetys
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoenkefaliitti).

MabThera saattaa myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä.

Jos saat MabTheraa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, osa mahdollisesti kokemistasi haittavaikutuksista voi johtua muista lääkkeistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MabTheran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MabThera 1400 mg injektioneste, liuos, ihon alle sisältää
- Vaikuttava aine on rituksimabi. Jokainen injektiopullo sisältää 1400 mg/11,7 ml rituksimabia. Jokainen ml sisältää 120 mg rituksimabia.

- Muut aineet ovat rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, α,α-trehaloosidihydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko
MabThera on käyttövalmis, kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, joka toimitetaan injektionesteenä, liuoksena, ihon alle värittömästä lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on butyylikumitulppa ja alumiininen päällyssinetti ja vaaleanpunainen muovinen irti napsautettava levy.

Jokainen injektiopullo sisältää 1400 mg rituksimabia 11,7 ml:ssa liuosta. Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu/.
Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle
rituksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä MabThera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa
3. Miten MabTheraa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5 MabTheran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MabThera on ja mihin sitä käytetään

Mitä MabThera on
MabTheran vaikuttava aine on rituksimabi. Se on tietynlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Rituksimabi sitoutuu veren tietyntyyppisten valkosolujen, eli B-lymfosyyttien, pintaan. Kun rituksimabi sitoutuu tämän solun pintaan, solu kuolee.
MabTheraa on saatavana tiputuksena annettavana lääkkeenä (MabThera 100 mg tai MabThera 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten) sekä ihon alle annettavana lääkkeenä (MabThera 1400 mg tai MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle).

Mihin MabTheraa käytetään
MabThera 1600 mg:aa käytetään aikuisten kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon.
- Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on aikuisten yleisin leukemian muoto. KLL vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin. B-lymfosyyttejä muodostuu luuytimessä, ja ne kehittyvät imusolmukkeissa. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla on liikaa poikkeavia lymfosyyttejä, ja ne kertyvät pääasiassa luuytimeen ja vereen. Näiden poikkeavien B-lymfosyyttien lisääntyminen aiheuttaa sinulla mahdollisesti olevat oireet. MabThera yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tuhoaa tällaiset solut, ja ne poistuvat elimistöstä vähitellen biologisten prosessien mukana.

Sinulle annetaan MabThera 1600 mg -hoitoa yhdessä solunsalpaajiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa.

MabThera-hoito aloitetaan aina tiputuksena (laskimoon annettavana infuusiona).

Tämän jälkeen sinulle annetaan MabTheraa pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, milloin MabTheran antaminen pistoksina voidaan aloittaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa

Älä käytä MabTheraa
- jos olet allerginen rituksimabille, muille rituksimabin tyyppisille proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen hyaluronidaasille (pistoksena annetun vaikuttavan aineen imeytymistä parantava entsyymi)

- jos sinulla on parhaillaan vaikea aktiivinen infektio
- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, sinulle ei saa antaa MabTheraa. Jos et ole varma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa

- jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla hepatiitti-infektio. Muutamissa tapauksissa B-hepatiittia aikaisemmin sairastaneiden potilaiden hepatiitti on aktivoitunut uudelleen, mikä voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan. Lääkäri seuraa tarkoin B-hepatiitin sairastaneiden potilaiden tilaa aktiivisen B-hepatiitin oireiden havaitsemiseksi.
- jos sinulla on joskus ollut jokin sydänsairaus (esim. rasitusrintakipua, sydämentykytystä tai sydämen vajaatoimintaa) tai hengitysvaikeuksia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa. Lääkäri saattaa katsoa erityisen hoidon tarpeelliseksi MabThera-hoidon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa myös, jos arvioit, että ehkä tarvitset rokotuksia lähitulevaisuudessa mukaan lukien rokotukset, joita tarvitaan ulkomaille matkustettaessa. Joitakin rokotteita ei saa antaa samaan aikaan kuin MabTheraa tai muutamia kuukausia sen jälkeen, kun olet saanut MabThera-annoksen. Lääkärisi tarkistaa, jos tarvitset rokotuksia, ennen kuin saat MabTheraa.

Lapset ja nuoret
Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos sinä olet tai lapsesi on alle 18-vuotias, koska MabTheran käytöstä lasten ja nuorten hoidossa on toistaiseksi melko vähän kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja MabThera
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. MabThera saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa MabTheran vaikutusta.

Kerro lääkärille erityisesti

- jos käytät verenpanelääkkeitä. Sinua saatetaan kehottaa jättämään tällainen muu lääkitys ottamatta 12 tuntiin ennen MabThera-hoidon antamista. Tämä johtuu siitä, että joidenkin potilaiden verenpaine on laskenut MabThera-hoidon antamisen aikana.
- jos olet joskus käyttänyt immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai immuunijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan MabTheraa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. MabThera voi läpäistä istukan ja vaikuttaa sikiöön.
Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun ja kumppanisi on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä MabThera-hoidon aikana ja 12 kuukautta viimeisen MabThera-hoitokerran jälkeen. MabThera erittyy hyvin pienissä määrin rintamaitoon. Koska pitkäaikaisen käytön vaikutukset rintaruokittuihin vauvoihin ovat tuntemattomia, imettämistä ei varmuuden vuoksi suositella MabThera-hoidon aikana eikä 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Ei tiedetä, vaikuttaako MabThera kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita.

Natrium
MabThera 1600 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (ruoka-/keittosuolan pääainesosa) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten MabTheraa annetaan

Miten MabTheraa annetaan
MabThera-hoidon antamiseen perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja antaa hoidon sinulle. He seuraavat vointiasi tarkoin tämän lääkkeen antamisen aikana. Näin voidaan havaita, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.

Hoito aloitetaan aina antamalla MabTheraa tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Saat tämän jälkeen MabTheraa noin 7 minuuttia kestävänä pistoksena ihon alle (subkutaaninen injektio). Lasisessa injektiopulloissa on irti repäistävä tarra, johon valmisteen tiedot on merkitty. Lääkäri tai hoitaja laittaa tarran ruiskuun ennen pistoksen antamista.

Lääkäri päättää, milloin MabTheran antaminen pistoksina voidaan aloittaa.

Kun hoito annetaan pistoksina ihon alle, pistokset annetaan vain vatsan alueelle, ei muualle kehoon eikä sellaisille vatsan alueille, joilla on ihossa punoitusta, mustelma, aristusta, kovettuma tai jos alueella on luomia tai arpia.

Ennen MabTheran antamista annettavat lääkkeet
Sinulle annetaan ennen MabTheraa muita lääkkeitä (esilääkitystä) mahdollisten haittavaikutusten estämiseksi tai vähentämiseksi.

Kuinka kauan ja kuinka usein hoitoa annetaan

Kun saat MabTheraa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, sinulle annetaan MabThera-infuusio 1. hoitosyklin päivänä 0. Tämän jälkeen saat injektioita ihon alle kunkin hoitosyklin päivänä 1. Hoitosyklejä annetaan kaikkiaan kuusi. Jokaisen hoitosyklin pituus on 28 päivää. Solunsalpaajahoito pitää antaa MabTheran antamisen jälkeen.

Lääkäri päättää, pitääkö sinulle antaa samaan aikaan tukihoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta jotkut voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Jotkut näistä haittavaikutuksista ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan.

Injektiokohdan reaktiot
Monilla potilailla esiintyy MabThera-pistoksen antokohdassa paikallisia haittavaikutuksia. Tällaisia haittavaikutuksia ovat kipu, turvotus, mustelmat, verenvuoto, ihon punoitus, kutina ja ihottuma. Lääkäri saattaa lopettaa MabThera-hoidon, jos nämä reaktiot ovat vakavia.

Infektiot
Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu infektion oireita, kuten

- kuumetta, yskää, kurkkukipua, kirvelyä virtsatessa tai jos tunnet olosi heikoksi tai sairaaksi
- muistamattomuutta, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetys. Nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta vakavasta aivoinfektiosta, joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia eli PML).
- kuumetta, päänsärkyä ja niskajäykkyyttä, koordinaatiohäiriöitä (ataksia), persoonallisuuden muutos, aistiharhoja, tajunnantason muutos, kouristuskohtauksia tai kooma, sillä ne voivat johtua vakavasta aivoinfektiosta (enteroviraalinen meningoenkefaliitti), joka voi johtaa kuolemaan.

Voit MabThera-hoidon aikana sairastua infektioihin aiempaa herkemmin. Tällaiset infektiot ovat yleensä nuhakuumeita, mutta myös keuhkokuume tai virtsatieinfektiot ovat mahdollisia. Nämä infektiot on lueteltu kohdassa ”Muut haittavaikutukset”.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaitukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- bakteeri- tai virusinfektiot, keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- pieni määrä veren valkosoluja (kuumeinen tai kuumeeton), pieni määrä verihiutaleita
- pahoinvointi
- kaljut kohdat päänahassa, vilunväristykset, päänsärky
- heikentynyt immuniteetti, mikä johtuu tiettyjen infektioilta suojaavien vasta-aineiden (immunoglobuliinien) vähenemisestä veressä.

Yleiset haittavaitukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- infektiot veressä (verenmyrkytys, sepsis), keuhkokuume, herpes, vilustuminen, keuhkoputken infektiot, sieni-infektiot, infektiot, joiden aiheuttaja on tuntematon, sivuontelotulehdus, B-hepatiitti
- pieni määrä veren punasoluja (anemia), kaikkien verisolujen pieni määrä
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- korkea verensokeri, painonlasku, turvotus kasvoissa ja kehossa, veren kohonnut LDH-entsyymipitoisuus, veren alentunut kalsiumpitoisuus
- ihon tuntoaistin poikkeavuudet, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu, tikkuilu, vähentynyt kosketuksen tunne
- levottomuuden tunne, nukahtamisvaikeudet
- kasvojen ja muiden ihoalueiden voimakas punoitus verisuonten laajentumisen seurauksena
- huimauksen tai ahdistuneisuuden tunne
- lisääntynyt kyynelvuoto, kyynelkanavan häiriöt, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- korvien soiminen, korvakipu
- sydänhäiriöt, kuten sydänkohtaus, epätasainen tai nopea syke
- korkea tai matala verenpaine (matala verenpaine etenkin pystyasennossa)
- hengitysteiden lihasten kiristyminen, mistä aiheutuu hengityksen vinkumista (bronkospasmi), tulehdus, ärsytys keuhkoissa, kurkussa tai poskionteloissa, hengenahdistus, nenän vuotaminen
- oksentaminen, ripuli, mahakipu, ärsytys tai haavauma kurkussa ja suussa, nielemisvaikeudet, ummetus, ruoansulatushäiriö
- syömishäiriöt, riittämättömästä syömisestä johtuva painonlasku
- nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- lihashäiriöt, kuten lihasten kireys, nivel- tai lihassärky, selkä- ja niskakipu
- kipu kasvaimessa
- yleinen epämukava tunne tai rauhattomuuden tai väsymyksen tunne, vapina, flunssan oireet
- usean elimen toimintavajaus.

Melko harvinaiset haittavaitukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- veren hyytymishäiriöt, veren punasolujen vähentynyt tuotanto ja veren punasolujen lisääntynyt hajoaminen (aplastinen hemolyyttinen anemia), turvonneet tai suurentuneet imusolmukkeet
- alakuloisuus sekä asioiden tekemiseen liittyvän kiinnostuksen tai nautinnon häviäminen, hermostuneisuuden tunne
- makuhäiriöt, kuten makuaistin muutokset
- sydänhäiriöt, kuten hidastunut sydämen syke tai rintakipu (angina pectoris)
- astma, elimistön hapenpuute
- mahan turpoaminen.

Hyvin harvinaiset haittavaitukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)

- lyhytaikaisesti kohonnut tietyntyyppisten vasta-aineiden (immunoglobuliinien, IgM:n) määrä, veren kemiallisen koostumuksen häiriö, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta
- hermovaurioita käsissä ja jaloissa, kasvohalvaus
- sydämen vajaatoiminta
- verisuonitulehdus, myös iho-oireita aiheuttava
- hengityksen vajaatoiminta
- suoliston seinämän vaurio (perforaatio)
- vaikea rakkulainen ihoreaktio, joka voi olla henkeä uhkaava
- munuaisten vajaatoiminta
- vaikea näönmenetys (merkki aivohermojen vauriosta).

Tuntemattomat (näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tiedetä)

- veren valkosolujen viivästynyt väheneminen
- infuusion jälkeinen akuutti verihiutaleiden väheneminen, joka voi korjautua, mutta voi harvoissa tapauksissa olla kuolemaan johtava
- kuulonmenetys, muiden aistien menetys
- aivoinfektio ja aivokalvontulehdus (enteroviraalinen meningoenkefaliitti).

MabThera saattaa myös aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämissä laboratoriotesteissä.

Jos saat MabTheraa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, osa mahdollisesti kokemistasi haittavaikutuksista voi johtua muista lääkkeistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MabTheran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MabThera 1600 mg injektioneste, liuos, ihon alle sisältää

- Vaikuttava aine on rituksimabi. Jokainen injektiopullo sisältää 1600 mg/13,4 ml rituksimabia. Jokainen ml sisältää 120 mg rituksimabia.

- Muut aineet ovat rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, α,α-trehaloosidihydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko
MabThera on käyttövalmis, kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, joka toimitetaan injektionesteenä, liuoksena, ihon alle värittömästä lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on butyylikumitulppa ja alumiininen päällyssinetti ja sininen muovinen irti napsautettava levy.

Jokainen injektiopullo sisältää 1600 mg rituksimabia 13,4 ml:ssa liuosta. Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu/.
Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt rituksimabia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo enteroviraalisesta meningoenkefaliitista kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen perusteella sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys rituksimabin ja enteroviraalisen meningoenkefaliitin välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että rituksimabia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo infektioita koskevista virheellisistä negatiivisista serologisista testituloksista kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen perusteella sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys rituksimabin ja virheellisten negatiivisten serologisten testitulosten välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että rituksimabia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rituksimabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että rituksimabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.