

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabThera 1400 mg oplossing voor subcutane injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 120 mg rituximab.

Elke injectieflacon bevat 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimerisch muis/humaan monoklonaal antilichaam bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met constante regio's van humaan IgG1 en variabele regiosequenties van muriene lichte en zware ketens. Het antilichaam wordt geproduceerd door een van een zoogdier (Chinese hamsterovarium) afkomstige celsuspensiecultuur en gezuiverd door affiniteitschromatografie en ionenwisseling, inclusief specifieke virale inactivatie- en verwijderingsprocedures.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere tot opaalachtige, kleurloze tot gelige vloeistof met een pH van 5,2 - 5,8 en een osmolaliteit van 300 - 400 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MabThera is geïndiceerd voor volwassenen bij non-Hodgkinlymfoom (NHL):

MabThera is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie.

MabThera onderhoudstherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met folliculair lymfoom die reageren op inductietherapie.

MabThera is in combinatie met CHOP-chemotherapie (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met CD20-positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

MabThera moet worden toegediend onder nauwgezet toezicht van een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Premedicatie, bestaande uit een anti-pyretisch geneesmiddel en een antihistaminicum, bijv. paracetamol en difenhydramine, moet altijd voorafgaand aan elke toediening van MabThera worden gegeven.

Pre-medicatie met glucocorticoïden moet worden overwogen wanneer MabThera niet in combinatie wordt gegeven met een chemotherapie voor de behandeling van non-Hodgkinlymfoom die glucocorticoïden bevat.

Dosering

De aanbevolen dosis van de subcutane formulering van MabThera voor gebruik bij volwassen patiënten is een subcutane injectie met een vaste dosis van 1400 mg, onafhankelijk van het lichaamsoppervlak van de patiënt.

Voordat de subcutane injectie van MabThera wordt gestart, moeten alle patiënten voorafgaand hieraan altijd al een volledige dosis MabThera via een intraveneuze infusie hebben gehad, waarbij gebruik wordt gemaakt van de intraveneuze formulering van MabThera (zie rubriek 4.4)

Als het niet mogelijk is voor patiënten om een volledige dosis van de intraveneuze formulering van MabThera te ontvangen voorafgaand aan de omzetting naar subcutaan, moeten ze vervolgekuren krijgen met de intraveneuze formulering van MabThera, totdat een volledige intraveneuze dosis succesvol is toegediend.

Daarom kan de omzetting naar de subcutane formulering van MabThera alleen plaatsvinden bij de tweede of daaropvolgende kuren van de behandeling.

Het is van belang de etiketten van de geneesmiddelen te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneus of subcutaan) en sterkte aan de patiënt wordt gegeven, zoals voorgeschreven.

De subcutane formulering van MabThera is niet bedoeld voor intraveneuze toediening en mag alleen gegeven worden door middel van een subcutane injectie. De 1400 mg-sterkte is uitsluitend bedoeld voor subcutaan gebruik bij non-Hodgkinlymfoom (NHL).

Folliculair non-Hodgkinlymfoom

Combinatietherapie

De aanbevolen dosering MabThera in combinatie met chemotherapie voor inductiebehandeling van niet eerder behandelde of recidiverende/refractaire patiënten met folliculair lymfoom is: 375 mg/m² lichaamsoppervlak van de intraveneuze formulering van MabThera voor de eerste kuur, gevolgd door vervolgekuren met een vaste dosis van 1400 mg per kuur van de subcutane formulering van MabThera tot maximaal 8 kuren.

MabThera moet worden toegediend op dag 1 van iedere chemotherapiekuur, na toediening van de glucocorticoïdcomponent van de chemotherapie indien dit van toepassing is.

Onderhoudsbehandeling

- Niet eerder behandeld folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering van de subcutane formulering van MabThera toegepast als onderhoudsbehandeling van patiënten met een niet eerder behandeld folliculair lymfoom die reageerden op inductiebehandeling is: 1400 mg iedere 2 maanden (beginnend 2 maanden na de laatste dosis van de inductietherapie) tot progressie van de ziekte of gedurende een maximale periode van twee jaar (12 toedieningen in totaal).

- Recidiverend/refractair folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering van de subcutane formulering van MabThera toegepast als onderhoudsbehandeling van patiënten met recidiverend/refractair folliculair lymfoom die reageerden op inductiebehandeling is: 1400 mg iedere 3 maanden (beginnend 3 maanden na de laatste dosis van de inductietherapie) tot progressie van de ziekte of gedurende een maximale periode van twee jaar (8 toedieningen in totaal).

Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom

MabThera moet worden gebruikt in combinatie met CHOP-chemotherapie. De aanbevolen dosis is: voor de eerste kuur 375 mg/m² lichaamsoppervlak van de intraveneuze formulering van MabThera, gevolgd door vervolgcuren met een vaste dosis van 1400 mg per kuur van de subcutane formulering van MabThera. In totaal 8 kuren.

MabThera wordt toegediend op dag 1 van elke chemotherapiekuur na de intraveneuze infusie van de glucocorticoidcomponent van CHOP.

De veiligheid en werkzaamheid van MabThera zijn niet vastgesteld in combinatie met andere chemotherapieën bij diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Er worden geen dosisverlagingen van MabThera aanbevolen. Wanneer MabThera in combinatie met chemotherapie wordt toegediend, zijn voor wat betreft de chemotherapiegeneesmiddelen de standaard dosisverlagingen van toepassing (zie rubriek 4.8).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MabThera bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering nodig voor oudere patiënten (leeftijd >65 jaar).

Wijze van toediening

Subcutane injecties

De MabThera 1400 mg subcutane formulering mag alleen als subcutane injectie worden toegediend, gedurende ongeveer 5 minuten. De hypodermale injectienaald moet onmiddellijk voorafgaand aan de toediening aan de injectiespuit worden bevestigd, om het eventueel verstopt raken van de naald te voorkomen.

De MabThera subcutane formulering moet subcutaan worden geïnjecteerd in de buikwand en nooit op plekken waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is en niet op plekken waar zich moedervlekken of littekens bevinden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het injecteren op andere plekken van het lichaam, daarom moeten de injecties beperkt blijven tot de buikwand.

Gedurende de behandeling met de subcutane formulering van MabThera moeten andere geneesmiddelen voor subcutaan gebruik bij voorkeur op andere plaatsen worden toegediend.

Als een injectie wordt onderbroken, kan deze worden hervat op dezelfde plaats, of kan er een andere plaats worden gebruikt indien gewenst.

Toediening van de intraveneuze infusie

De samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van MabThera 100 mg en 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie moet worden geraadpleegd voor informatie over doseringsinstructies en toedieningswijze.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor muriene eiwitten, hyaluronidase of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Ernstig immuungecompromitteerde patiënten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

De informatie in rubriek 4.4 betreft het gebruik van de subcutane formulering van MabThera in de goedgekeurde indicaties *Behandeling van non-Hodgkinlymfoom* (1400 mg-sterkte) en *Behandeling van chronische lymfatische leukemie* (1600 mg-sterkte). Zie voor informatie over de andere indicaties de SmPC van de intraveneuze formulering van MabThera.

Het gebruik van de subcutane formulering van MabThera als monotherapie bij patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn, of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie, kan niet worden aanbevolen, omdat de veiligheid van de subcutane toediening eenmaal per week niet is vastgesteld.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Gebruik van MabThera kan in verband gebracht worden met een verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op nieuwe of verslechterde neurologische symptomen of signalen die mogelijk op PML kunnen wijzen. Indien een vermoeden van PML bestaat, moet verdere dosering onderbroken worden totdat PML is uitgesloten. De arts moet de patiënt evalueren om te bepalen of de symptomen een aanwijzing zijn voor neurologische disfunctie en, indien dit zo is, of deze symptomen mogelijk wijzen op PML. Een neuroloog moet op klinische indicatie geraadpleegd worden.

Als er twijfel bestaat, moeten verdere onderzoeken, inclusief een MRI-scan, bij voorkeur met contrast, CSF-testen op JC-viraal DNA en herhaalde neurologische onderzoeken, worden overwogen.

De arts moet in het bijzonder alert zijn op symptomen die mogelijk op PML duiden, maar die de patiënt mogelijk zelf niet opmerkt (bijv. cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen). Patiënten moet tevens geadviseerd worden om hun partner of verzorgers over hun behandeling te informeren, aangezien deze personen symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.

Indien de patiënt PML ontwikkelt, moet de toediening van MabThera permanent gestaakt worden.

Volgend op het herstel van het immuunsysteem in immuungecompromitteerde patiënten met PML werd stabilisatie of verbetering waargenomen. Het blijft onbekend of vroege detectie van PML en onderbreking van de MabThera-behandeling kan leiden tot stabilisatie of verbetering.

Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties

MabThera wordt in verband gebracht met infusie-/toedieningsgerelateerde reacties, die gerelateerd kunnen zijn aan het vrijkomen van cytokines en/of andere chemische mediators. Het "cytokine release syndrome" kan klinisch niet te onderscheiden zijn van acute overgevoelighedsreacties.

Deze verzameling van reacties, waaronder het “cytokine release syndrome”, het tumorlysisyndroom en anafylactische en overgevoeligheidsreacties, wordt hieronder beschreven. Ze zijn niet specifiek gerelateerd aan de toedieningsweg van MabThera en kunnen met beide formuleringen worden waargenomen.

Ernstige infusiegerelateerde reacties met een fatale afloop zijn gemeld tijdens het gebruik na het in de handel brengen van de intraveneuze formulering van MabThera, waarbij de aanvang van deze reacties varieerde van 30 minuten tot 2 uur na het starten van het eerste intraveneuze MabThera-infuus. Deze reacties werden gekenmerkt door pulmonale bijwerkingen en in sommige gevallen was er sprake van snelle lysis van de tumor en waren er kenmerken van het tumorlysisyndroom naast koorts, rillingen, rigor, hypotensie, urticaria, angio-oedeem en andere symptomen (zie rubriek 4.8)

Een ernstig “cytokine release syndrome” wordt gekenmerkt door ernstige dyspneu, dikwijls gepaard gaande met bronchospasmen en hypoxie, naast koorts, rillingen, rigor, urticaria en angio-oedeem. Dit syndroom kan samengaan met sommige kenmerken van het tumorlysisyndroom, zoals hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie, acute nierinsufficiëntie en verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH), en kan gepaard gaan met acute ademhalingsinsufficiëntie en overlijden. De acute ademhalingsinsufficiëntie kan samengaan met gebeurtenissen als pulmonale interstitiële infiltratie of oedeem, zichtbaar op een röntgenfoto van de borstkas. Dit syndroom manifesteert zich veelal binnen één of twee uur na het begin van de eerste infusie. Bij patiënten met pulmonale insufficiëntie in de anamnese of met een pulmonale tumorinfiltratie kan een groter risico op een slechte afloop bestaan en deze patiënten moeten met grotere voorzichtigheid behandeld worden. Bij patiënten, bij wie een ernstig “cytokine release syndrome” ontstaat, moet de infusie direct onderbroken worden (zie rubriek 4.2) en een agressieve symptomatische behandeling toegepast worden. Omdat een aanvankelijke verbetering van de klinische symptomen gevolgd kan worden door een verslechtering, moeten deze patiënten nauwgezet gevolgd worden totdat het tumorlysisyndroom en de pulmonale infiltratie zijn verdwenen of uitgesloten. Een verdere behandeling van de patiënten na een volledig verdwijnen van de verschijnselen heeft zelden geleid tot een herhaald optreden van het ernstige “cytokine release syndrome”.

Patiënten met een hoge tumorlast of een groot aantal ($\geq 25 \times 10^9/l$) circulerende maligne cellen, bij wie een hoger risico op met name een ernstig “cytokine release syndrome” aanwezig kan zijn, moeten met uiterste voorzichtigheid behandeld worden. Deze patiënten moeten zeer nauwgezet gevolgd worden gedurende de eerste infusie. Een verlaagde infusiesnelheid bij de eerste infusie of het verdelen van de dosis over twee dagen tijdens de eerste cyclus en tijdens volgende cycli, indien het aantal lymfocyten nog steeds $> 25 \times 10^9/l$ is, moet bij deze patiënten worden overwogen.

Anafylactische reacties en andere overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na de intraveneuze toediening van eiwitten aan patiënten. In tegenstelling tot het “cytokine release syndrome” treden echte overgevoeligheidsreacties in de regel op binnen enkele minuten na het begin van de infusie. Geneesmiddelen voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties, bijv. epinefrine (adrenaline), antihistaminica en glucocorticoïden, moeten voor direct gebruik beschikbaar zijn, voor het geval zich een allergische reactie voordoet tijdens de toediening van MabThera. Klinische verschijnselen van anafylaxie kunnen tegelijkertijd met de klinische verschijnselen van het “cytokine release syndrome” (zoals boven beschreven) optreden. Reacties toegeschreven aan overgevoeligheid zijn minder frequent gemeld dan die toegeschreven aan cytokine-afgifte.

Andere reacties gemeld in sommige gevallen waren myocardinfarct, atriale fibrillatie, pulmonair oedeem en acute reversibele trombocytopenie.

Omdat hypotensie kan optreden tijdens MabThera-toediening dient het stoppen van antihypertensieve medicaties 12 uur voorafgaand aan de MabThera-infusie overwogen te worden.

Allerlei infusiegerelateerde bijwerkingen (waaronder het “cytokine release syndrome” gepaard gaande met hypotensie en bronchospasmen bij 10% van de patiënten) zijn waargenomen bij 77% van de met MabThera behandelde patiënten, zie rubriek 4.8. Deze symptomen zijn gewoonlijk reversibel bij

onderbreking van de MabThera-infusie en bij toediening van een antipyreticum, een antihistaminicum en soms zuurstof, intraveneuze fysiologische zoutoplossing of bronchodilatoren en glucocorticoïden, indien vereist. Zie “cytokine release syndrome” hierboven voor ernstige reacties.

Toedieningsgerelateerde reacties zijn waargenomen bij maximaal 50% van de patiënten die werden behandeld met de subcutane formulering van MabThera in klinische onderzoeken. De reacties die zich voordeden binnen 24 uur na de subcutane injectie waren voornamelijk erytheem, pruritus, huiduitslag en reacties op de injectieplaats, zoals pijn, zwelling en roodheid. Deze reacties waren in het algemeen licht tot matig ernstig (graad 1 of 2) en van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.8).

Lokale huidreacties kwamen zeer vaak voor bij patiënten die de subcutane formulering van MabThera kregen in klinische onderzoeken. De symptomen waren onder andere pijn, zwelling, verharding, bloeding, erytheem, pruritus en huiduitslag (zie rubriek 4.8). Sommige lokale huidreacties deden zich meer dan 24 uur na de subcutane toediening van MabThera voor. De meerderheid van de lokale huidreacties die werden gezien na de toediening van de subcutane formulering van MabThera waren licht tot matig ernstig en verdwenen zonder specifieke behandeling.

Voordat er wordt gestart met de subcutane injecties van MabThera moeten alle patiënten altijd vooraf een volledige dosis van MabThera hebben ontvangen door middel van intraveneuze infusie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de intraveneuze formulering van MabThera. Het grootste risico op een toedieningsgerelateerde reactie wordt in het algemeen waargenomen bij de eerste kuur. Het starten van de behandeling met een intraveneuze infusie van MabThera zorgt ervoor dat er beter kan worden omgegaan met de toedieningsreacties door middel van het vertragen of het stoppen van de intraveneuze infusie.

Wanneer het niet mogelijk is voor patiënten om een volledige dosis van de intraveneuze infusie van MabThera te ontvangen voorafgaand aan de omzetting naar subcutaan, moeten ze vervolgguren krijgen met de intraveneuze formulering van MabThera, totdat een volledige intraveneuze dosis succesvol is toegediend. Daarom kan de omzetting naar de subcutane formulering van MabThera alleen plaatsvinden bij de tweede of daaropvolgende kuren van de behandeling.

Zoals bij de intraveneuze formulering moet de subcutane formulering van MabThera worden toegediend in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn en onder het toezicht van een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Premedicatie bestaande uit een analgeticum/antipyreticum en een antihistaminicum moet altijd voorafgaand aan elke dosis van de subcutane formulering van MabThera worden toegediend. Premedicatie met glucocorticoïden moet ook worden overwogen.

Patiënten moeten gedurende ten minste 15 minuten na de subcutane injectie van MabThera worden geobserveerd. Een langere periode kan gepast zijn bij patiënten met een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties.

Patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun behandelend arts wanneer zich symptomen voordoen die ernstige overgevoeligheid of het “cytokine release syndrome” doen vermoeden, op enig moment na de toediening van het geneesmiddel.

Hartaandoeningen

Angina pectoris, hartritmestoornissen, zoals atriale flutter en -fibrillatie, hartfalen en/of myocardinfarct, zijn voorgekomen bij met MabThera behandelde patiënten. Daarom moeten patiënten met een hartaandoening in de anamnese en/of cardiotoxische chemotherapie nauwgezet gevolgd worden.

Hematologische toxiciteiten

Ofschoon MabThera als monotherapie niet myelosuppressief is, moet voorzichtigheid worden betracht wanneer toediening wordt overwogen bij patiënten met een aantal neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ en/of een aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/l$, omdat de klinische ervaring bij deze populatie beperkt is. De intraveneuze formulering van MabThera is gebruikt bij 21 patiënten die een autologe beenmergtransplantatie ondergingen en bij andere risicogroepen met een vermoedelijk verminderde beenmergfunctie zonder myelotoxiciteit teweeg te brengen.

Regelmatige bepalingen van het volledige bloedbeeld, waaronder het aantal neutrofielen en bloedplaatjes, moeten worden uitgevoerd tijdens behandeling met MabThera.

Infecties

Ernstige infecties, waaronder met fatale afloop, kunnen optreden tijdens MabThera-therapie (zie rubriek 4.8). MabThera mag niet worden toegediend aan patiënten met een actieve, ernstige infectie (bijv. tuberculose, sepsis en opportunistische infecties, zie rubriek 4.3).

Artsen moeten voorzichtig zijn bij de overweging MabThera te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die patiënten mogelijk vatbaar maken voor ernstige infecties (zie rubriek 4.8).

Gevalen van hepatitis B-reactivatie zijn gemeld bij patiënten die de intraveneuze formulering van MabThera toegediend kregen, waaronder plotseling optredende hepatitis met fatale afloop. De meerderheid van deze patiënten was ook blootgesteld aan cytotoxische chemotherapie. Het screenen op hepatitis B-virus (HBV) moet voorafgaand aan de start van de behandeling met MabThera plaatsvinden bij alle patiënten. Hierbij moet ten minste de HBsAg-status en de HBcAb-status worden bepaald. Dit kan worden aangevuld met andere geschikte markers conform de lokaal geldende richtlijnen. Patiënten met een actieve hepatitis B-infectie mogen niet behandeld worden met MabThera. Patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (HBsAg of HBcAb) moeten een deskundige op het gebied van leverziekten consulteren voorafgaand aan de start van de behandeling en ze moeten worden gecontroleerd en behandeld volgens de lokale medische standaarden, om hepatitis B-activatie te voorkomen.

Zeer zeldzame gevallen van PML zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik van de intraveneuze formulering van MabThera voor de behandeling van NHL (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de patiënten heeft rituximab ontvangen in combinatie met chemotherapie of als onderdeel van een hematopoëtische stamceltransplantatie.

Immunisatie

De veiligheid van de immunisatie met levende virale vaccins, volgend op de behandeling met MabThera, is niet onderzocht bij NHL-patiënten en vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen. Patiënten behandeld met MabThera kunnen niet-levende vaccinaties krijgen, maar de responspercentages met niet-levende vaccins kunnen verminderd zijn. In een niet-gerandomiseerd onderzoek hadden patiënten met recidiverend laaggradig NHL die de intraveneuze infusie van MabThera als monotherapie kregen in vergelijking met gezonde, onbehandelde controlepersonen een lager responspercentage op vaccinaties met 'tetanus recall antigen' (16% vs. 81%) en Keyhole Limpet Hemocyanine (KLH)-neoantigen (4% vs. 69%) indien beoordeeld als een $>$ tweevoudige verhoging van de antilichaam titer).

De gemiddelde pre-therapeutische antilichaamtiteren tegen een panel van antigenen (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, bof, rubella, varicella) bleven bestaan gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling met MabThera.

Huidreacties

Ernstige huidreacties, zoals toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom) en Stevens-johnsonsyndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Wanneer een van deze bijwerkingen, met een vermoedelijk verband met MabThera, optreedt, moet de behandeling permanent worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Momenteel zijn er beperkte gegevens beschikbaar aangaande mogelijke geneesmiddelinteracties met MabThera.

Gelijktijdige toediening van MabThera leek geen effect te hebben op de farmacokinetiek van fludarabine of cyclofosfamide. Ook was er geen aantoonbaar effect van fludarabine en cyclofosfamide op de farmacokinetiek van MabThera.

Patiënten met humane antimuis-antilichaam (HAMA)- of antigeneesmiddel-antilichaam (*anti-drug antibody*, ADA)-titers kunnen allergische of overgevoelighedsreacties vertonen, wanneer ze behandeld worden met andere diagnostische of therapeutische monoklonale antilichamen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege de lange retentietijd van rituximab bij patiënten met B-celdepletie moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 12 maanden na MabThera-therapie.

Zwangerschap

Van IgG-immunoglobulines is bekend dat ze de placentabarière passeren.

B-cel waarden in humane neonaten na maternale blootstelling aan MabThera zijn niet in klinische onderzoeken onderzocht. Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde gegevens beschikbaar van onderzoeken bij zwangere vrouwen; tijdelijke B-celdepletie en lymfocytopenie zijn echter wel gemeld bij een aantal pasgeborenen van moeders die blootgesteld zijn aan MabThera tijdens de zwangerschap. Gelijksortige effecten zijn waargenomen in dieronderzoeken (zie rubriek 5.3). Daarom mag MabThera niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rituximab wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat echter IgG van de moeder wordt uitgescheiden in de moedermelk en rituximab detecteerbaar bleek in melk van voedende apen, mogen vrouwen geen borstvoeding geven tijdens behandeling met MabThera en gedurende 12 maanden volgend op behandeling met MabThera.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoeken hebben geen schadelijke effecten van rituximab of recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20) laten zien op de voortplantingsorganen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van MabThera op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ondanks dat suggereren de farmacologische activiteit en de bijwerkingen die tot nu toe zijn gemeld dat MabThera geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De informatie in deze rubriek betreft het gebruik van MabThera in de oncologische indicaties. Raadpleeg voor informatie betreffende de auto-immuunindicaties de SmPC van de intraveneuze formulering van MabThera.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het ontwikkelingsprogramma was het veiligheidsprofiel van de subcutane formulering van MabThera vergelijkbaar met dat van de intraveneuze formulering met uitzondering van lokale cutane reacties.

Lokale cutane reacties, waaronder reacties op de injectieplaats, kwamen zeer vaak voor bij patiënten die de subcutane formulering van MabThera ontvingen. In het fase 3 SABRINA-onderzoek (BO22334) werden lokale cutane reacties gemeld bij tot 20% van de patiënten die de subcutane formulering van MabThera ontvingen. De vaakst voorkomende lokale cutane reacties in de MabThera subcutane arm waren erytheem op de injectieplaats (13%), pijn op de injectieplaats (7%), en oedeem op de injectieplaats (4%). Bijwerkingen die werden waargenomen na de subcutane toediening waren licht of matig ernstig, afgezien van één patiënt die een lokale graad 3 cutane reactie (huiduitslag op de injectieplaats) heeft gemeld na de eerste subcutane toediening van MabThera (2^e cyclus). Lokale cutane reacties van elke graad in de MabThera subcutane arm kwamen het vaakst voor gedurende de eerste subcutane cyclus (2^e cyclus), gevolgd door de tweede, en de incidentie nam af met daaropvolgende injecties.

Bijwerkingen gemeld bij het gebruik van de subcutane formulering van MabThera

Het risico op acute toedieningsgerelateerde reacties geassocieerd met de subcutane formulering van MabThera is beoordeeld in twee open-label onderzoeken bij patiënten met folliculair lymfoom tijdens inductie- en onderhoudsbehandeling (SABRINA/BO22334) en tijdens alleen de onderhoudsbehandeling (SparkThera/BP22333). Tijdens SABRINA werden ernstige toedieningsgerelateerde reacties (graad ≥ 3) gemeld bij twee patiënten (2%) na toediening van de subcutane formulering van MabThera. Deze bijwerkingen waren graad 3 huiduitslag op de injectieplaats en droge mond.

In SparkThera werden geen ernstige toedieningsgerelateerde reacties gemeld.

Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van de intraveneuze formulering van MabThera

Ervaringen bij non-Hodgkinlymfoom en chronische lymfatische leukemie

Het algemene veiligheidsprofiel van MabThera bij non-Hodgkinlymfoom en chronische lymfatische leukemie is gebaseerd op patiëntgegevens uit klinische onderzoeken en uit postmarketingonderzoek. Deze patiënten werden of behandeld met MabThera-monotherapie (als inductiebehandeling of onderhoudsbehandeling volgend op inductiebehandeling) of in combinatie met chemotherapie.

De meest frequent waargenomen bijwerkingen bij patiënten die MabThera kregen, waren infusiegerelateerde reacties die bij de meerderheid van de patiënten optraden tijdens de eerste infusie. De incidentie van infusiegerelateerde symptomen daalde substantieel na volgende infusies en is minder dan 1% na acht doses van MabThera.

Infecties (voornamelijk bacterieel en virus) traden op bij ongeveer 30-55% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met NHL en bij 30-50% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CLL.

De meest frequent gemelde of waargenomen ernstige bijwerkingen waren:

- Infusiegerelateerde reacties (inclusief “cytokine release syndroom”, tumorlysisyndroom), zie rubriek 4.4.
- Infecties, zie rubriek 4.4.
- Cardiovasculaire aandoeningen, zie rubriek 4.4.

Andere ernstige bijwerkingen die gemeld werden, zijn onder andere hepatitis B-activatie en PML (zie rubriek 4.4.)

De frequentie van bijwerkingen die zijn gerapporteerd met MabThera alleen of in combinatie met chemotherapie zijn samengevat in tabel 1. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

De bijwerkingen die alleen gezien zijn tijdens postmarketingonderzoek en waarvoor geen frequentie geschat kon worden, zijn gerangschikt onder "niet bekend".

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of tijdens postmarketingonderzoek bij patiënten met NHL en CLL behandeld met MabThera mono-/onderhoudstherapie of in combinatie met chemotherapie

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bacteriële infecties, virale infecties, +bronchitis	Sepsis, +pneumonie, +febriele infectie, +herpes zoster, +luchtweginfectie, schimmelinfectie, infecties van onbekende oorsprong, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		Ernstige virale infecties ²		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie, leukopenie, +febriele neutropenie, +trombocytopenie	Anemie, +pancytopenie, +granulocytopenie	Stollingsstoornissen, aplastische anemie, hemolytische anemie, lymfadenopathie		Tijdelijke verhoging van serum-IgM-spiegels ³	Late neutropenie ³
Immuunsysteem-aandoeningen	Infusiegerelateerde reacties ⁴ , angio-oedeem	Overgevoeligheid		Anafylaxie	Tumorlysisyndroom, ‘cytokine-release syndroom’ ⁴ , serumziekte,	Infusiegerelateerde acute reversibele trombocytopenie ⁴

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie, gewichtsafname, perifere oedeem, gezichtsoedeem, LDH-toename, hypocalciëmie				
Psychische stoornissen			Depressie, nervositeit			
Zenuwstelselaandoeningen		Paresthesie, hypo-esthesie, agitatie, slaperigheid, vasodilatatie, duizeligheid, angst	Dysgeusie		Perifere neuropathie, zenuwverlamming in het gezicht ⁵	Craniale neuropathie, verlies van overige zintuigelijke waarnemingen ⁵
Oogaandoeningen		Stoornis van de traanproductie, conjunctivitis			Ernstig verlies van gezichtsvermogen ⁵	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus, oorpijn				Gehoorverlies ⁵
Hartaandoeningen		+Myocardinfarct ^{4 en 6} , aritmie, +atriale fibrillatie, tachycardie, +hartaandoeningen	+ Linkerventrikelfalen, +supraventriculaire tachycardie, +ventriculaire tachycardie, +angina, +myocardiale ischemie, bradycardie	Ernstige hartaandoeningen ^{4 en 6}	Hartfalen ^{4 en 6}	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, orthostatische hypotensie, hypotensie			Vasculitis (voornamelijk cutaan), leukocytoclastische vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchospasme ⁴ , respiratoire aandoening, pijn op de borst, dyspneu, toegenomen hoest, rinitis	Astma, bronchiolitis obliterans, longaandoening, hypoxie	Interstitiële longziekte ⁷	Respiratoir falen ⁴	Longinfiltraten,
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken, diarree, buikpijn, dysfagie, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, anorexia, keelirritatie	Opgezette buik		Gastro-intestinale perforatie ⁷	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag, +alopecia	Urticaria, zweten, nachtelijk zweten, +huidafwijking			Ernstige bulleuze huidreacties, stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom) ⁷	

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Hypertonie, myalgie, artralgie, rugpijn, nekpijn, pijn				
Nier- en urineweg-aandoeningen					Nierfalen ⁴	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, rillingen, asthenie, hoofdpijn	Tumorpijn, blozen/rood worden, malaise, koudesyndroom, +vermoeidheid, +rillingen, +multi-orgaan falen ⁴	Pijn op de infusieplaats			
Onderzoeken	Verlaagde IgG spiegels					
<p>Voor iedere term is de frequentie vastgesteld op basis van reacties van alle graden (van licht tot ernstig), behalve voor de termen aangegeven met "+". Hierbij is de frequentie vastgesteld op basis van alleen ernstige (\geq graad 3 NCI common toxicity criteria) reacties. Alleen de hoogst waargenomen frequentie in de onderzoeken is vermeld.</p> <p>¹ omvat reactivering en primaire infecties; frequentie gebaseerd op R-FC-regime in recidiverende/refractaire CLL</p> <p>² zie ook rubriek Infecties hieronder</p> <p>³ zie ook rubriek Hematologische bijwerkingen hieronder</p> <p>⁴ zie ook rubriek Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties hieronder. Zelden fatale gevallen gemeld.</p> <p>⁵ klachten en verschijnselen van craniale neuropathie. Trad op verschillende momenten op tot aan een aantal maanden na beëindiging van behandeling met MabThera.</p> <p>⁶ met name waargenomen bij patiënten met eerdere hartaandoening en/of cardiotoxische chemotherapie en was meestal geassocieerd met infusiegerelateerde reacties</p> <p>⁷ inclusief fatale gevallen</p>						

De volgende termen zijn gerapporteerd als bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken, maar werden gerapporteerd met een vergelijkbare of lagere incidentie in de MabThera-armen in vergelijking met de controlearmen: hematotoxiciteit, neutropenische infectie, urineweginfectie, sensorische stoornis, koorts.

Klachten en verschijnselen die duiden op een infusiegerelateerde reactie werden gemeld bij meer dan 50% van de patiënten in klinische onderzoeken met de intraveneuze formulering van MabThera en werden met name gezien tijdens de eerste infusie, doorgaans in de eerste één à twee uur. Deze symptomen bestonden voornamelijk uit koorts, rillingen en rigor. Andere symptomen waren blozen/rood worden, angio-oedeem, bronchospasmen, braken, misselijkheid, urticaria/uitslag, vermoeidheid, hoofdpijn, irritatie van de keel, rinitis, pruritus, pijn, tachycardie, hypertensie, hypotensie, dyspneu, dyspepsie, asthenie, en kenmerken van het tumorlysisyndroom. Ernstige infusiegerelateerde reacties (zoals bronchospasmen en hypotensie) traden op in maximaal 12% van de gevallen. Andere reacties gemeld in sommige gevallen waren myocardinfarct, atriale fibrillatie, pulmonair oedeem en acute reversibele trombocytopenie. Exacerbaties van reeds bestaande hartaandoeningen, zoals angina pectoris of congestief hartfalen of ernstige hartaandoeningen (hartfalen, myocardinfarct, atriale fibrillatie), pulmonair oedeem, multi-orgaanfalen, het tumorlysisyndroom, "cytokine release syndrome", nierfalen en respiratoir falen, werden gemeld met lagere of onbekende frequentie. De incidentie van infusiegerelateerde symptomen daalde aanmerkelijk na volgende intraveneuze infusies en is < 1% bij patiënten in de achtste cyclus van een MabThera (bevattende) behandeling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

MabThera induceert bij 70% tot 80% van de patiënten B-celdepletie maar ging slechts bij een minderheid van de patiënten samen met een daling van de serumimmunoglobulinen.

Zowel lokale candida-infecties als herpes zoster werd met een hogere incidentie gemeld in de MabThera-groep van de gerandomiseerde onderzoeken. Ernstige infecties werden gemeld bij ongeveer 4% van de patiënten die met MabThera-monotherapie werden behandeld. Hogere frequenties van infecties in het algemeen, inclusief graad 3- of 4-infecties, werden gezien tijdens MabThera-onderhoudstherapie tot 2 jaar, in vergelijking met de observatiegroep. Cumulatieve toxiciteit in termen van infecties is niet gemeld gedurende een behandelingsperiode van 2 jaar. Andere ernstige virale infecties, nieuw, na reactivatie of exacerbatie, waarvan sommige fataal, zijn gemeld bij MabThera-behandeling. De meerderheid van de patiënten had MabThera ontvangen in combinatie met chemotherapie of als onderdeel van een hematopoëtische stamceltransplantatie. Voorbeelden van deze ernstige virale infecties zijn infecties veroorzaakt door een herpes virus (cytomegalovirus, varicellazostervirus en herpessimplexvirus), JC-virus (progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)) en hepatitis C-virus. Gevallen van fatale PML die optraden na ziekteprogressie en herbehandeling zijn ook gemeld in klinische onderzoeken. Gevallen van hepatitis B-activatie zijn gemeld; de meerderheid daarvan was bij patiënten die MabThera kregen in combinatie met cytotoxische chemotherapie. Progressie van Kaposi-saroom is gezien bij patiënten blootgesteld aan MabThera met een reeds bestaand Kaposi-saroom. Deze gevallen traden op bij niet-geregistreerde indicaties en de meerderheid van de patiënten was HIV-positief.

Hematologische bijwerkingen

In klinische onderzoeken met MabThera-monotherapie gedurende 4 weken, traden hematologische abnormaliteiten bij een minderheid van de patiënten op en deze waren gewoonlijk licht en reversibel. Ernstige (graad 3/4) neutropenie werd gemeld bij 4,2%, anemie bij 1,1% en trombocytopenie bij 1,7% van de patiënten. Gedurende MabThera-onderhoudsbehandeling van maximaal 2 jaar werd een hogere incidentie gemeld van leukopenie (5% vs. 2%, graad 3/4) en neutropenie (10% vs. 4%, graad 3/4) in vergelijking met de observatiegroep. De incidentie van trombocytopenie was laag (< 1%, graad 3/4) en er was geen verschil tussen de behandelarmen. In onderzoeken met MabThera in combinatie met chemotherapie werden tijdens de behandelingskuur graad 3/4 leukopenie (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%) en neutropenie (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%) meestal in hogere frequenties gemeld in vergelijking met chemotherapie alleen. Echter, de hogere incidentie van neutropenie bij patiënten behandeld met MabThera en chemotherapie was niet geassocieerd met een hogere incidentie van infecties en parasitaire aandoeningen in vergelijking met patiënten behandeld met alleen chemotherapie. Er zijn geen verschillen gemeld in incidentie van anemie. In een aantal gevallen werd late neutropenie gemeld na meer dan 4 weken na de laatste infusie met MabThera.

In onderzoeken met MabThera bij patiënten met de ziekte van Waldenström (of macroglobulinemie) werd een tijdelijke verhoging van serum-IgM-spiegels gezien na initiatiebehandeling, wat geassocieerd zou kunnen worden met hyperviscositeit en gerelateerde symptomen. De tijdelijke IgM-verhoging daalde binnen 4 maanden gewoonlijk weer naar ten minste baseline-niveau.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Cardiovasculaire reacties gedurende klinische onderzoeken met MabThera-monotherapie werden gemeld bij 18,8% van de patiënten, waarvan de meest frequent gemelde gebeurtenissen hypotensie en hypertensie waren. Gevallen van graad 3 of 4 aritmie (waaronder ventriculaire en supraventriculaire tachycardie) en angina pectoris tijdens de infusie werden gemeld. Tijdens onderhoudsbehandeling was de incidentie van graad 3/4 hartaandoeningen bij patiënten behandeld met MabThera gelijk aan die bij de observatiegroep. Cardiale gebeurtenissen werden gemeld als ernstige bijwerking (waaronder atriale fibrillatie, myocardinfarct, linker ventrikelfalen, myocardiale ischemie) bij 3% van de patiënten behandeld met MabThera in vergelijking met <1% in de observatiegroep. In onderzoeken ter evaluatie van MabThera in combinatie met chemotherapie was de incidentie van graad 3 en 4 cardiale aritmie, voornamelijk supraventriculaire aritmie, zoals tachycardie en atriale flutter/-fibrillatie, hoger in de R-CHOP-groep (14 patiënten, 6,9%) in vergelijking met de CHOP-groep (3 patiënten, 1,5%). Elk van deze aritmieën vond plaats in de context van een MabThera-infusie of was geassocieerd met predisponerende condities zoals koorts, infectie, acuut myocardinfarct of reeds bestaande respiratoire of cardiovasculaire aandoening. Er werd geen verschil gevonden tussen de R-CHOP-groep en de CHOP-groep in de incidentie van andere graad 3 en 4 cardiale gebeurtenissen, waaronder hartfalen, myocardiale aandoening en verschijnselen van een kransslagaderaandoening.

Ademhalingssysteem

Gevalen van interstitiële longziekte, waarvan sommige met fatale afloop, zijn gemeld.

Neurologische aandoeningen

Gedurende de behandelperiode (inductiebehandelingsfase bestaande uit ten hoogste acht kuren R-CHOP) kregen vier patiënten (2%) behandeld met R-CHOP, allen met cardiovasculaire risicofactoren, trombo-embolische cerebrovasculaire accidenten gedurende de eerste behandelingskuur. Er was geen verschil in de incidentie van andere trombo-embolische voorvallen tussen de behandelingsgroepen. Daar staat tegenover dat drie patiënten (1,5%) in de CHOP-groep cerebrovasculaire voorvallen hadden die allemaal voorkwamen tijdens de follow-up periode.

Gevalen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES)/reversibele posterieure leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) zijn gemeld. Klachten en verschijnselen omvatten gezichtsstoornissen, hoofdpijn, convulsies en een veranderde geestelijke toestand met of zonder daaraan verbonden hypertensie. Een diagnose PRES/RPLS vereist bevestiging door middel van beelden van de hersenen. De gemelde gevallen hadden erkende risicofactoren voor PRES/RPLS, waaronder de onderliggende ziekte van de patiënt, hypertensie, immunosuppressieve behandeling en/of chemotherapie.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gastro-intestinale perforatie, in sommige gevallen met fatale afloop, is waargenomen in patiënten met non-Hodgkinlymfoom die behandeld werden met MabThera. In de meerderheid van deze gevallen werd MabThera toegediend in combinatie met chemotherapie.

IgG-spiegels

In de klinische onderzoeken ter evaluatie van MabThera-onderhoudstherapie voor recidiverend/refractair folliculair lymfoom, waren mediane IgG-waarden onder de ondergrens van normaal (LLN) (<7 g/l) na inductietherapie in zowel de observatie- als in de MabThera-groep. In de observatiegroep namen de mediane IgG-waarden later toe tot boven de LLN, maar deze bleven constant in de MabThera-groep. Het percentage patiënten met IgG-waarden onder de LLN bedroeg ongeveer 60% in de MabThera-groep gedurende de behandelperiode van twee jaar, terwijl het afnam in de observatiegroep (36% na 2 jaar).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Toxische epidermale necrolyse (het Lyell-syndroom) en het Stevens-johnsonsyndroom, soms met een fatale afloop, zijn zeer zelden gemeld.

Patiënt subpopulaties – MabThera-monotherapie

Ouderen (≥ 65 jaar):

De incidentie van bijwerkingen van elke graad en van graad 3/4 bijwerkingen was gelijk bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten (< 65 jaar).

Een hoge tumorlast

Er was een hogere incidentie van graad 3/4 bijwerkingen bij patiënten met een hoge tumorlast dan bij patiënten zonder hoge tumorlast (25,6% vs. 15,4%). De incidentie van bijwerkingen van iedere graad was gelijk voor deze twee groepen.

Herbehandeling:

Het percentage patiënten dat bijwerkingen meldde na herbehandeling met verdere kuren MabThera, was gelijk aan het percentage patiënten dat bijwerkingen meldde na initiële blootstelling (enigerlei graad en graad 3/4 bijwerkingen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring uit klinische onderzoeken bij mensen met doses hoger dan de goedgekeurde dosis van de intraveneuze formulering van MabThera. De hoogste dosis die tot op heden bij mensen getest is, is 5000 mg (2250 mg/m²), onderzocht in een dosis-escalatieonderzoek bij patiënten met chronische lymfatische leukemie. Geen additionele signalen betreffende veiligheid zijn geïdentificeerd.

Bij patiënten die een overdosering ondergaan, moet de infusie direct worden onderbroken en ze moeten nauwgezet gemonitord worden.

Drie patiënten in het onderzoek met de subcutane formulering van MabThera, SABRINA (BO22334), hebben onbedoeld de subcutane formulering via de intraveneuze route toegediend gekregen, tot aan een maximale dosis rituximab van 2780 mg, zonder ongewenste effecten. Patiënten die een overdosering of een medicatiefout ondergaan, moeten nauwgezet gemonitord worden.

Na het in de handel brengen zijn vijf gevallen van een overdosering met MabThera gemeld. Bij drie gevallen werd geen bijwerking gemeld. De twee bijwerkingen die werden gemeld waren griepachtige symptomen bij een dosis van 1,8 g rituximab en fatale ademhalingsstoornis bij een dosis van 2 g rituximab.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01X C02

De subcutane formulering van MabThera bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), een enzym dat wordt gebruikt om de verdeling en absorptie van gelijktijdig toegediende stoffen te verhogen, wanneer deze subcutaan worden toegediend.

Rituximab bindt specifiek aan het transmembraanantigeen CD20, een niet-geglycosyleerd fosfoproteïne, voorkomend op nog niet volgroeide en volwassen B-lymfocyten. Dit antigeen komt tot expressie bij meer dan 95% van alle B-cel non-Hodgkinlymfomen.

CD20 wordt aangetroffen op zowel normale als maligne B-cellen, maar niet op hematopoëtische stamcellen, pro-B-cellen, normale plasmacellen of ander normaal weefsel. Dit antigeen wordt niet geïnternaliseerd na antilichaambinding en het wordt niet van het celoppervlak afgestoten. CD20 circuleert niet als een vrij antigeen in het plasma en het gaat daarom geen competitie aan wat betreft antilichaambinding.

Het Fab-domein van rituximab bindt aan het CD20-antigeen op B-lymfocyten en het Fc-domein kan immunologische effectorfuncties activeren resulterend in de lysis van B-cellen. Mogelijke mechanismen van de effector-gemedieerde cellysis omvatten complement-afhankelijke cytotoxiciteit (CDC) voortkomend uit C1q-binding en antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) gemedieerd door binding aan een of meer van de Fc γ -receptoren op het oppervlak van granulocyten, macrofagen en NK-cellen. Het is ook aangetoond dat binding van rituximab aan CD20-antigeen op B-lymfocyten celdood via apoptose induceert.

De aantallen perifere B-cellen daalden beneden de normaalwaarden na voltooiing van de eerste dosis MabThera. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische maligniteiten begon herstel van het aantal B-cellen binnen 6 maanden na de start van de behandeling. Doorgaans keerde het aantal B-cellen terug naar normale waarden binnen 12 maanden na voltooiing van de therapie, alhoewel dit bij sommige patiënten langer kan duren (tot een mediane hersteltijd van 23 maanden na inductietherapie). Bij patiënten met reumatoïde artritis werd onmiddellijke depletie van B-cellen in het perifere bloed

waargenomen na twee infusies met 1000 mg MabThera gescheiden door een interval van 14 dagen. Hoeveelheden B-cellen in het perifere bloed begonnen toe te nemen vanaf week 24 en aanwijzingen voor repopulatie werden waargenomen in de meerderheid van de patiënten tegen week 40, ongeacht of MabThera als monotherapie werd toegediend of in combinatie met methotrexaat.

Klinische ervaring met de subcutane formulering van MabThera bij non-Hodgkinlymfoom

De klinische ervaring met de subcutane formulering van MabThera bij non-Hodgkinlymfoom is gebaseerd op data uit een fase III klinisch onderzoek (SABRINA BO22334) bij patiënten met folliculair lymfoom (FL) en een fase Ib dose-finding/dose-confirmation-onderzoek (SparkThera BP22333) bij patiënten met FL. Resultaten uit onderzoek BP22333 worden getoond in rubriek 5.2.

Onderzoek BO22334 (SABRINA)

Een tweedelig fase II, internationaal, multi-centrum, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met een niet eerder behandeld folliculair lymfoom, om non-inferioriteit van het farmacokinetische profiel te onderzoeken, samen met de veiligheid en werkzaamheid van de subcutane formulering van MabThera in combinatie met CHOP of CVP versus de intraveneuze formulering van MabThera in combinatie met CHOP of CVP.

Het doel van het eerste deel was om de subcutane dosis rituximab vast te stellen die resulteerde in vergelijkbare C_{dal} -spiegels van de subcutane formulering van MabThera als van de intraveneuze formulering van MabThera, wanneer dit werd gegeven als onderdeel van een inductietherapie eenmaal per drie weken (zie rubriek 5.2). In fase 1 van het onderzoek namen niet eerder behandelde patiënten (n=127) met CD20-positief folliculair lymfoom (FL) van graad 1, 2 of 3a deel.

Het doel van fase 2 was om aanvullende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens te leveren voor subcutaan toegediend rituximab vergeleken met intraveneus rituximab gebruik makend van de dosis van 1400 mg rituximab subcutaan die was vastgesteld in fase 1. Niet eerder behandelde patiënten met CD20-positief folliculair lymfoom van graad 1, 2 of 3a (n=283) namen deel aan fase 2.

De algemene opzet van het onderzoek was identiek in beide fasen en patiënten werden gerandomiseerd naar de volgende twee behandelingsgroepen.

- Subcutane formulering van MabThera (n=205): eerste kuur met de intraveneuze formulering van MabThera plus 7 kuren met de subcutane formulering van MabThera in combinatie met 8 kuren CHOP- of CVP-chemotherapie, toegediend om de drie weken. De intraveneuze formulering van MabThera werd gebruikt in de standaarddosering van 375 mg/m^2 lichaamsoppervlak. De subcutane formulering van MabThera werd gegeven als een vaste dosis van 1400 mg. Patiënten die ten minste een gedeeltelijke respons (partiële response, PR) bereikten, werden op een onderhoudstherapie met de subcutane formulering van MabThera gezet, eenmaal per 8 weken, gedurende 24 maanden.
- Intraveneuze formulering van MabThera (n=205): 8 kuren met de intraveneuze formulering van MabThera in combinatie met 8 kuren CHOP- of CVP-chemotherapie, toegediend om de drie weken. De intraveneuze formulering van MabThera werd gebruikt in de standaarddosering van 375 mg/m^2 lichaamsoppervlak. Patiënten die ten minste een gedeeltelijke respons (partiële respons, PR) bereikten, werden op een onderhoudstherapie met de intraveneuze formulering van MabThera gezet, eenmaal per 8 weken, gedurende 24 maanden.

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten van de gecombineerde analyse van 410 patiënten in SABRINA fasen 1 en 2 zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten van SABRINA (BO22334) ('Intention-to-treat'-populatie)

		Gecombineerde fases 1 & 2 N = 410	
		Rituximab intraveneuze formulering (n=205)	Rituximab subcutane formulering (n=205)
ORR ^a	Puntschatting	84,9% (n=174)	84,4% (n=173)
	95% BI	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
CRR ^a	Puntschatting	31,7% (n=65)	32,2% (n=66)
	95% BI	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
PFS ^b	Percentage met PFS event	34,6% (n=71)	31,7% (n=65)
	Hazard ratio (95% BI)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR – Overall Response Rate (totaal responspercentage)

CRR – Complete Response Rate (percentage complete respons)

PFS – Progression Free Survival (progressievrije overleving) (percentage met voorval, ziekteprogressie/relaps of overlijden door welke oorzaak dan ook)

^a – aan het eind van inductie

^b – ten tijde van de uiteindelijke analyse (mediane follow-up van 58 maanden)

Verkennde analyses toonden aan dat de responspercentages tussen de subgroepen van lichaamsoppervlak, chemotherapie en geslacht niet opvallend verschilden van die in de ITT-populatie

Immunogeniciteit

Gegevens uit het ontwikkelingsprogramma van de subcutane formulering van MabThera tonen aan dat de vorming van anti-rituximab-antilichamen na subcutane toediening vergelijkbaar is met wat is waargenomen na intraveneuze toediening. In het SABRINA-onderzoek (BO22334) was de incidentie van anti-rituximab-antilichamen die door de behandeling waren geïnduceerd/versterkt, laag en vergelijkbaar in de intraveneuze en subcutane groepen (respectievelijk 1,9% vs. 2%). De incidentie van anti-rHuPH20-antilichamen die door de behandeling waren geïnduceerd/versterkt was 8% in de intraveneuze groep vergeleken met 15% in de subcutane groep en geen van de patiënten die positief waren getest op anti-rHuPH20-antilichamen werd positief getest op neutraliserende antilichamen.

Het totale gedeelte patiënten waarbij Anti-rHuPH20-antilichamen werden gevonden bleef in het algemeen constant in beide cohorten gedurende de follow-up-periode. De klinische relevantie van het ontwikkelen van anti-rituximab antilichamen of anti-rHuPH20-antilichamen na behandeling met de subcutane formulering van MabThera is niet bekend.

Er was geen duidelijke invloed van de aanwezigheid van anti-rituximab-antilichamen of anti-rHuPH20-antilichamen op de veiligheid of werkzaamheid.

Klinische ervaring met MabThera concentraat voor oplossing voor infusie bij non-Hodgkinlymfoom

Folliculair lymfoom

Aanvangsbehandeling in combinatie met chemotherapie

In een open-label gerandomiseerd onderzoek werd een totaal van 322 niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom gerandomiseerd naar ofwel CVP-chemotherapie (cyclofosfamide 750 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² tot een maximum van 2 mg op dag 1, en prednisolon 40 mg/m²/dag op dagen 1-

5) iedere 3 weken gedurende 8 kuren ofwel MabThera 375 mg/m² in combinatie met CVP (R-CVP). MabThera werd toegediend op de eerste dag van iedere behandelingskuur. Een totaal van 321 patiënten (162 R-CVP, 159 CVP) kregen behandeling en werden geanalyseerd op werkzaamheid. De mediane follow-up van patiënten was 53 maanden. R-CVP leidde tot een significant voordeel boven CVP voor het primaire eindpunt, tijd tot falen van de behandeling (27 maanden vs. 6,6 maanden, $p < 0,0001$, log-rank-test). Het percentage patiënten met een tumorrespons (CR, CRu, PR) was significant hoger ($p < 0,0001$ Chi-kwadraattest) in de R-CVP-groep (80,9%) dan in de CVP-groep (57,2%). Behandeling met R-CVP verlengde significant de tijd tot ziekteprogressie of overlijden in vergelijking met CVP, respectievelijk 33,6 maanden en 14,7 maanden ($p < 0,0001$, log-rank-test). De mediane responsduur was 37,7 maanden in de R-CVP-groep en 13,5 maanden in de CVP-groep ($p < 0,0001$, log-rank-test).

Het verschil tussen de behandelgroepen betreffende de totale overleving toont een significant klinisch verschil aan ($p=0,029$, log-rank-test gestratificeerd op centrum): het overlevingspercentage na 53 maanden was 80,9% voor patiënten in de R-CVP-groep in vergelijking met 71,1% voor patiënten in de CVP-groep.

Resultaten van drie andere gerandomiseerde onderzoeken waarbij MabThera toegepast werd in combinatie met chemotherapieregimes anders dan CVP (CHOP, MCP, CHVP/ Interferon- α) hebben ook significante verbeteringen aangetoond in responspercentages, tijdsafhankelijke parameters en ook in totale overleving. De belangrijkste resultaten van alle vier de onderzoeken zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3 Samenvatting van de belangrijkste resultaten van vier gerandomiseerde fase III onderzoeken die het voordeel van MabThera met verschillende chemotherapieregimes bij folliculair lymfoom evalueerden

Onderzoek	Behandeling, n	Mediane FU, maanden	ORR, %	CR, %	Mediane TTF/PFS/EFS maanden	OS-waarden, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediane TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53- maanden 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediane TTF: 2,6 jaar Niet bereikt $p < 0,001$	18- maanden 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediane PFS: 28,8 Niet bereikt $p < 0,0001$	48- maanden 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediane EFS: 36 Niet bereikt $p < 0,0001$	42- maanden 84 91 $p = 0,029$

EFS – Gebeurtenisvrije overleving (Event Free Survival)

TTP – Tijd tot progressie of overlijden (Time To Progression or death)

PFS – Progressievrije overleving (Progression-Free Survival)

TTF – Tijd tot falen van de behandeling (Time to Treatment Failure)

OS-waarden – Overleving op het moment van analyse (survival rates at the time of the analyses)

Onderhoudstherapie

Niet eerder behandeld folliculair lymfoom

In een prospectief, open-label, internationaal multicenter fase III onderzoek kregen 1193 patiënten met niet eerder behandeld gevorderd folliculair lymfoom, inductietherapie met R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) of R-FCM (n=44), volgens de keus van de onderzoeker. Een totaal van 1078 patiënten reageerde op de inductietherapie, van wie 1018 gerandomiseerd werden naar MabThera onderhoudstherapie (n=505) of observatie (n=513). De twee behandelingsgroepen waren goed in balans betreffende de uitgangskennmerken en de ziektestatus. De onderhoudsbehandeling met MabThera bestond uit een enkele infusie met MabThera van 375 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven eenmaal in de 2 maanden tot progressie van de ziekte of voor een maximale periode van 2 jaar.

De vooraf vastgestelde primaire analyse werd uitgevoerd bij een mediane observatietijd van 25 maanden vanaf randomisatie, resulteerde onderhoudstherapie met MabThera in een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt van de door de onderzoekers vastgestelde progressievrije overleving (PFS) vergeleken met observatie bij patiënten met niet eerder behandeld folliculair lymfoom (tabel 4).

Een significant positief effect van onderhoudstherapie met MabThera werd ook waargenomen voor de secundaire eindpunten gebeurtenisvrije overleving (EFS), tijd tot de volgende anti-lymfoom-behandeling (TNLT), tijd tot de volgende chemotherapie (TNCT) en totaal responspercentage (ORR) in de primaire analyse (tabel 4).

Resultaten van de verlengde follow-up van patiënten in het onderzoek (mediane follow-up van 9 jaar) bevestigden het positieve effect op de voordelen op lange termijn van MabThera onderhouds-behandeling met betrekking tot PFS, EFS, TNLT en TNCT (tabel 4).

Tabel 4 Overzicht van de werkzaamheidsresultaten van MabThera onderhoudsbehandeling vs. observatie op basis van de protocol-gedefinieerde primaire analyse en na 9 jaar mediane *follow-up* (eindanalyse)

	Primaire analyse (mediane FU: 25 maanden)		Eindanalyse (mediane FU: 9,0 jaren)	
	Observatie n=513	MabThera n=505	Observatie n=513	MabThera n=505
Primaire werkzaamheid				
PFS (mediaan)	NB	NB	4,06 jaren	10,49 jaren
Log-rank p-waarde	<0,0001		<0,0001	
Hazard Ratio (95% BI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Risicoreductie	50%		39%	
Secondaire werkzaamheid				
OS (mediaan)	NB	NB	NB	NB
Log-rank p-waarde	0,7246		0,7948	
HR (95% BI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Risicoreductie	11%		-6%	
Gebeurtenisvrije overleving (mediaan)	38 maanden	NB	4,04 jaren	9,25 jaren
Log-rank p-waarde	<0,0001		<0,0001	
HR (95% BI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Risicoreductie	46%		36%	
TNLT (mediaan)	NB	NB	6,11 jaren	NB
Log-rank p-waarde	0,0003		<0,0001	
HR (95% BI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Risicoreductie	39%		34%	
TNCT (mediaan)	NB	NB	9,32 jaren	NB
Log-rank p-waarde	0,0011		0,0004	
HR (95% BI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Risicoreductie	40%		39%	
ORR*	55%	74%	61%	79%
Chi-kwadraat-toets p-waarde	<0,0001		<0,0001	
Odds ratio (95% BI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Complete respons percentage (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
Chi-kwadraat-toets p-waarde	<0,0001		<0,0001	
Odds ratio (95% BI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* Aan het eind van onderhoud/observatie; resultaten eindanalyse gebaseerd op mediane *follow-up* van 73 maanden.

FU: *follow-up*; PFS: progressievrije overleving; NB: niet bereikt op het tijdstip van klinische cut-off; TNLT: tijd tot volgende anti-lymfombehandeling; TNCT: tijd tot volgende chemotherapie; ORR: totaal responspercentage.

Onderhoudsbehandeling met MabThera gaf een consistent positief effect in alle geteste subgroepen die vooraf bepaald waren: geslacht (man, vrouw), leeftijd (< 60 jaar, ≥ 60 jaar), FLIPI score (≤1,2 of ≥3), inductietherapie (R-CHOP, R-CVP of R-FCM) en ongeacht de kwaliteit van respons op inductiebehandeling (CR, CRu of PR). Voorlopige analyses van het voordeel van onderhoudsbehandeling vertoonden een minder duidelijk effect bij oudere patiënten (≥ 70 jaar oud), de steekproefomvang was echter klein.

Recidiverend/refractair folliculair lymfoom

In een prospectief, open-label, internationaal, multicenter fase III onderzoek werden 465 patiënten met recidiverend/refractair folliculair lymfoom in een eerste stap gerandomiseerd naar inductietherapie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon; n=231) of MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). De twee behandelingsgroepen waren goed in balans betreffende de uitgangskennmerken en ziektestatus. Een totaal van 334 patiënten die een volledige of gedeeltelijke remissie bereikten volgend op inductietherapie werden in een tweede stap gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met MabThera (n=167) of observatie (n=167). De onderhoudsbehandeling

met MabThera bestond uit een enkele infusie met MabThera van 375 mg/m² lichaamsoppervlak eenmaal in de drie maanden tot progressie van de ziekte of voor een maximale periode van 2 jaar.

De uiteindelijke werkzaamheidsanalyse had betrekking op alle patiënten die gerandomiseerd werden naar de beide armen van het onderzoek. Na een mediane observatietijd van 31 maanden voor patiënten die gerandomiseerd werden naar de inductiefase verbeterde R-CHOP de uitslag significant voor patiënten met recidiverend/refractair folliculair lymfoom in vergelijking met CHOP (zie tabel 5).

Tabel 5 Inductiefase: overzicht van de werkzaamheidsresultaten van CHOP vs. R-CHOP (31 maanden mediane observatietijd)

	CHOP	R-CHOP	p-waarde	Risicoreductie¹⁾
Primaire werkzaamheid				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NB
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NB
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NB

¹⁾ Schattingen zijn berekend door middel van hazard ratio's

²⁾ Laatste tumorrespons, zoals vastgesteld door de onderzoeker. De "primaire" statistische test voor "respons" was de trend test van CR versus PR versus non-respons (p < 0,0001)

Afkortingen: NB, niet beschikbaar; ORR: totaal responspercentage; CR: volledige respons; PR: gedeeltelijke respons

Voor patiënten gerandomiseerd naar de onderhoudsfase van het onderzoek bedroeg de mediane observatietijd 28 maanden vanaf de randomisatie naar de onderhoudsbehandeling. De onderhoudsbehandeling met MabThera leidde tot een klinisch relevante en statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt, PFS (tijd van randomisatie naar onderhoudsbehandeling tot recidief, progressie van de ziekte of overlijden) in vergelijking met alleen observatie (p<0,0001 log-rank-test). De mediane PFS bedroeg 42,2 maanden in de arm met MabThera als onderhoudsbehandeling in vergelijking met 14,3 maanden in de observatie-arm. Met behulp van de Cox regressieanalyse was het risico op het ondergaan van ziekteprogressie of overlijden gereduceerd met 61% met MabThera als onderhoudsbehandeling vergeleken met observatie (95% BI; 45%-72%). Het Kaplan-Meier geschatte progressievrije percentage na 12 maanden bedroeg 78% in de groep met de onderhoudsbehandeling met MabThera ten opzichte van 57% in de observatiegroep. Een analyse van de totale overleving bevestigde het significante voordeel van onderhoudsbehandeling met MabThera ten opzichte van observatie (p=0,0039 log-rank-test). Onderhoudsbehandeling met MabThera verminderde het risico op overlijden met 56% (95% BI; 22%-75%).

Tabel 6 Onderhoudsfase: overzicht van werkzaamheidsresultaten van MabThera vs. observatie (28 maanden mediane observatietijd)

Werkzaamheidsparameter	Kaplan-Meier schatting van mediane tijd tot gebeurtenis (maanden)			Risicoreductie
	Observatie (n=167)	MabThera (n=167)	Log-rank p-waarde	
Progressievrije overleving (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Totale overleving	NB	NB	0,0039	56%
Tijd tot nieuwe lymfoombehandeling	20,1	38,8	<0,0001	50%
Ziektevrije overleving ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Subgroep analyse				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NB	NB	0,0348	55%
R-CHOP	NB	NB	0,0482	56%

NB: niet bereikt; ^a: alleen van toepassing op patiënten die CR bereiken

Het voordeel van onderhoudsbehandeling met MabThera was bevestigd voor alle geanalyseerde subgroepen, ongeacht de inductiebehandeling (CHOP of R-CHOP) of de kwaliteit van respons op inductietherapie (CR of PR) (tabel 6). Onderhoudsbehandeling met MabThera verlengde significant de mediane PFS zowel bij patiënten die reageerden op CHOP-inductietherapie (mediane PFS 37,5 maanden tegenover 11,6 maanden, $p < 0,0001$), als bij patiënten die reageerden op R-CHOP-inductietherapie (mediane PFS 51,9 maanden vs. 22,1 maanden, $p = 0,0071$). Hoewel de subgroepen klein waren, leverde onderhoudsbehandeling met MabThera een significant voordeel op in termen van totale overleving zowel voor patiënten die reageerden op CHOP als voor patiënten die reageerden op R-CHOP, hoewel er een langere follow-up nodig is om deze observatie te bevestigen.

Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom

In een gerandomiseerd open-label onderzoek kregen in totaal 399 voorheen onbehandelde oudere patiënten (in de leeftijd van 60 tot 80 jaar) met diffuus grootcellig B-cellymfoom standaard CHOP chemotherapie (cyclofosfamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² tot een maximum van 2 mg op dag 1, en prednisolon 40 mg/m²/dag op de dagen 1 - 5) elke 3 weken gedurende 8 kuren, of MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera werd op de eerste dag van de behandelingskuur toegediend.

De definitieve werkzaamheidsanalyse omvatte alle gerandomiseerde patiënten (197 CHOP, 202 R-CHOP) en had een mediane follow-upperiode van ongeveer 31 maanden. De twee behandelingsgroepen waren goed gebalanceerd voor de basaalwaarde ziektekenmerken en ziektestatus. De uiteindelijke analyse bevestigde dat R-CHOP-behandeling geassocieerd was met een klinisch relevante en statistisch significante verbetering in de duur van de gebeurtenisvrije overleving (de primaire werkzaamheidsparameter, waarbij de voorvallen waren overlijden, relaps of progressie van lymfoom of instelling van een nieuwe anti-lymfoombehandeling) ($p = 0,0001$). De Kaplan-Meier schattingen van de mediane duur van gebeurtenisvrije overleving waren 35 maanden in de R-CHOP-arm vergeleken met 13 maanden in de CHOP-arm, wat een risicovermindering van 41% betekent. Na

24 maanden waren de schattingen voor de totale overleving 68,2% in de R-CHOP-arm vergeleken met 57,4% in de CHOP-arm. Een volgende analyse van de duur van de totale overleving, uitgevoerd met een mediane follow-up periode van 60 maanden, bevestigde het voordeel van R-CHOP- boven CHOP-behandeling ($p=0,0071$). Dit betekent een risicovermindering van 32%.

De analyse van alle secundaire parameters (responspercentages, progressievrije overleving, ziektevrije overleving, duur van de respons) verifieerden het effect van de behandeling van R-CHOP in vergelijking met CHOP. Het completeresponspercentage na kuur 8 was 76,2% in de R-CHOP- groep en 62,4% in de CHOP-groep ($p=0,0028$). Het risico van ziekteprogressie was verminderd met 46% en het risico van relaps met 51%.

Bij alle subgroepen van patiënten (geslacht, leeftijd, leeftijdaangepaste IPI, Ann Arbor stadium, ECOG, β_2 -microglobuline, LDH, albumine, B-symptomen, een hoge tumorlast, extranodale sites, beenmergbetrokkenheid) waren de risicoverhoudingen voor respectievelijk gebeurtenisvrije overleving en totale overleving (R-CHOP vergeleken met CHOP) minder dan 0,83 en 0,95. R-CHOP werd geassocieerd met verbeteringen in uitkomst voor patiënten met zowel een hoog als een laag risico volgens leeftijdaangepaste IPI.

Klinische laboratoriumbevindingen

Bij 67 patiënten, die onderzocht werden op HAMA, werd geen reactie hierop waargenomen. Bij 356 patiënten die onderzocht werden op ADA was 1,1% (4 patiënten) positief.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met MabThera in alle subgroepen van pediatrische patiënten met folliculair lymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van rituximab na toediening van een enkelvoudige dosis van MabThera subcutaan van 375 mg/m², 625 mg/m² en 800 mg/m² is vergeleken met 375 mg/m² MabThera intraveneus bij patiënten met FL. Na subcutane toediening is de absorptie van rituximab langzaam, waarbij de maximale concentratie wordt bereikt ongeveer 3 dagen na toediening. Gebaseerd op een popPK-analyse is de absolute biologische beschikbaarheid geschat op 71%. De blootstelling aan rituximab steeg dosisproportioneel in het dosisinterval van 375 mg/m² tot 800 mg/m² subcutaan.

Farmacokinetische parameters, zoals klaring, distributievolume en eliminatiehalfwaardetijd waren vergelijkbaar voor beide formuleringen.

Onderzoek BP22333 (SparkThera)

Een tweedelig fase Ib-onderzoek om de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van de subcutane formulering van MabThera te onderzoeken bij patiënten met folliculair lymfoom (FL) als onderdeel van de onderhoudsbehandeling.

In deel 2 werd de subcutane formulering van MabThera met een vaste dosis van 1400 mg toegediend als een subcutane injectie tijdens de onderhoudsbehandeling, na ten minste één kuur van de intraveneuze formulering van MabThera, aan FL-patiënten die eerder in de inductietherapie gereageerd hadden op behandeling met de intraveneuze formulering van MabThera

De vergelijking van de voorspelde mediane C_{max}-gegevens voor de subcutane formulering en de intraveneuze formulering van MabThera zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Onderzoek BP22333 (SparkThera): Absorptie – Farmacokinetische parameters van MabThera SC vergeleken met MabThera IV

	MabThera subcutaan	MabThera intraveneus
Voorspelde mediane C_{max} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Voorspelde mediane C_{max} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

De mediane T_{max} bij de subcutane formulering van MabThera was ongeveer 3 dagen vergeleken met de T_{max} die op of rond het einde van de infusie van de intraveneuze formulering ligt.

Onderzoek BO22334 (SABRINA)

Een vaste dosis van 1400 mg van de subcutane formulering van MabThera werd gedurende 6 kuren subcutaan toegediend tijdens inductie met intervallen van 3 weken, volgend op de eerste kuur van de intraveneuze formulering van MabThera bij eerder onbehandelde FL patiënten in combinatie met chemotherapie. De C_{max} van rituximab bij kuur 7 was vergelijkbaar tussen de 2 behandelarmen, met geometrisch gemiddelde (CV%) waarden van 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ en 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ voor de intraveneuze en de subcutane formulering, met een resulterende geometrische gemiddelde ratio ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) van 0,941 (90% BI: 0,872; 1,015).

Distributie/eliminatie

De geometrisch gemiddelde C_{dal} en geometrisch gemiddelde $AUC\tau$ uit de onderzoeken BP22333 en BO22334 zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8: Distributie/eliminatie – Farmacokinetische parameters van MabThera subcutaan vergeleken met MabThera intraveneus

Onderzoek BP22333 (SparkThera)				
	Geometrisch gemiddelde C_{dal} (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrisch gemiddelde C_{dal} (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrisch gemiddelde $AUC\tau$ kuur 2 (q2m) $\mu\text{g.dag/ml}$	Geometrisch gemiddelde $AUC\tau$ kuur 2 (q3m) $\mu\text{g.dag/ml}$
Subcutane formulering van MabThera	32,2	12,1	5430	5320
Intraveneuze formulering van MabThera	25,9	10,9	4012	3947
Onderzoek BO22334 (SABRINA)				
	Geometrisch gemiddelde C_{dal} -waarden vóór dosering van kuur 8 $\mu\text{g/ml}$		Geometrisch gemiddelde AUC - waarden bij kuur7 $\mu\text{g.dag/ml}$	
Subcutane formulering van MabThera	134,6		3778	
Intraveneuze formulering van MabThera	83,1		2734	

In een populatie-farmacokinetische analyse van 403 patiënten met folliculair lymfoom die subcutaan en/of intraveneus MabThera ontvingen, met een enkele infusie of meerdere infusies van MabThera als monotherapie of in combinatie met chemotherapie, waren de schattingen van de populatie van de niet-specifieke klaring (CL_1), initiële specifieke klaring (CL_2), waarschijnlijk bevorderd door B-cellen of tumorlast, en het verdelingsvolume van het centrale compartiment respectievelijk 0,194 l/dag, 0,535 l/dag en 4,37 l/dag. De geschatte mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd van de subcutane formulering van MabThera was 29,7 dagen (spreiding 9,9 tot 91,2 dagen). De dataset voor de analyse bevatte 6003 kwantificeerbare monsters van 403 patiënten die SC en/of IV rituximab toegediend hadden gekregen in onderzoeken BP22333 (3736 monsters van 277 patiënten) en BO22334 (2267 monsters van 126 patiënten). Negenentwintig (0,48%) observaties na de dosering (alle uit BP22333) zaten onder de kwantificeerbare grens. Er waren geen ontbrekende covariante gegevens behalve het aantal B-cellen bij aanvang van het onderzoek. De uitgangswaarde van de tumorlast was alleen beschikbaar in onderzoek BO22334.

Speciale populaties

In klinisch onderzoek BO22334 werd een effect waargenomen tussen de lichaamsgrootte en blootstellingsverhoudingen tijdens kuur 7 tussen de subcutane formulering van rituximab 1400 mg q3w en de intraveneuze formulering van rituximab 375 mg/m² q3w met C_{dal} -verhoudingen van respectievelijk 2,29, 1,31 en 1,41 bij patiënten met laag, gemiddeld en hoog lichaamsoppervlak (laag lichaamsoppervlak $\leq 1,70$ m²; $1,70$ m² < gemiddeld lichaamsoppervlak < $1,90$ m²; hoog lichaamsoppervlak $\geq 1,90$ m²). De overeenkomstige AUC_{τ} -verhoudingen waren 1,66, 1,17 en 1,32.

Er was geen bewijs voor een klinische relevante afhankelijkheid van de farmacokinetiek van rituximab van leeftijd of geslacht.

Anti-rituximab-antilichamen werden waargenomen bij slechts 13 patiënten en resulteerden niet in een klinisch relevante stijging in de klaring bij steady-state.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het is aangetoond dat rituximab zeer specifiek is voor het CD20-antigeen op B-cellen. Toxiciteitsonderzoeken bij de cynomolgusaap hebben geen andere effecten aangetoond dan de te verwachten farmacologische vermindering van B-cellen in het perifere bloed en de lymfoïde weefsels.

In cynomolgusapen zijn ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met doses tot 100 mg/kg (behandeling op gestatiedagen 20-50) en onthulden geen bewijs van toxiciteit voor de foetus dat toe te schrijven was aan rituximab. Echter, dosis-afhankelijke farmacologische depletie van B-cellen werd waargenomen in de lymfoïde organen van de foetussen, die postnataal aanhield en begeleid werd door een afname van het IgG-gehalte in de aangedane pasgeboren dieren. B-cel-aantallen werden binnen 6 maanden na de geboorte weer normaal in deze dieren en brachten de reactie op immunisatie niet in gevaar.

Standaardtesten om de mutageniteit te onderzoeken zijn niet uitgevoerd omdat zulke testen niet relevant zijn voor dit molecuul. Er zijn geen langetermijndieronderzoeken uitgevoerd om de potentiële carcinogeniteit van rituximab vast te stellen.

Specifieke onderzoeken om het effect van rituximab of rHuPH20 op de vruchtbaarheid te onderzoeken zijn niet uitgevoerd. In algemene toxiciteitsonderzoeken bij cynomolgusapen werden geen schadelijke effecten waargenomen op de reproductieve organen van mannen of vrouwen. Verder werd er geen effect op de spermakwaliteit aangetoond voor rHuPH20.

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij muizen veroorzaakte rHuPH20 een vermindering van het foetale gewicht en verlies van geïmplanteerde embryo's bij systemische blootstelling die ruimschoots groter waren dan de therapeutische blootstelling bij de mens. Er is geen bewijs van dysmorfogenese (d.w.z. teratogenese) resulterend uit systemische blootstelling aan rHuPH20.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
 α,α -trehalosedihydraat
L-methionine
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen de subcutane formulering van MabThera en polypropyleen of polycarbonaat-onderdelen van een injectiespuit of roestvrij stalen overbreng- en injectienaalden en polyethyleen luer-afsluitkapjes.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

30 maanden

Na eerste opening

Zodra de subcutane formulering van MabThera is overgebracht vanuit de injectieflacon naar de spuit is deze fysisch en chemisch stabiel gedurende 48 uur bij 2 °C - 8 °C en vervolgens nog 8 uur bij 30°C in diffuus daglicht.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt moet de bereiding plaatsvinden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacon met butylrubber stopper met aluminium sluiting en een roze plastic “flip-off” kap, met daarin 1400 mg/11,7 ml rituximab.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

MabThera wordt geleverd in steriele, conserveermiddelvrije, pyrogeenvrije injectieflacons voor eenmalig gebruik. Gebruik een steriele naald en spuit om MabThera te bereiden. Op de flacons wordt een afneembare sticker toegevoegd die de sterkte, toedieningsweg en indicatie specificiert. Deze sticker moet van de flacon worden verwijderd en vóór gebruik op de injectiespuit worden geplakt. De volgende punten moeten strikt worden gevolgd voor wat betreft het gebruik en het verwijderen van spuiten en andere scherpe medische voorwerpen:

- Naalden en spuiten mogen nooit worden hergebruikt.
- Plaats alle gebruikte naalden en spuiten in een naaldencontainer (een niet-doorprikbare wegwerpcontainer)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/067/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 1998

Datum van laatste verlenging: 2 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 februari 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.