

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabThera 500 mg concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg rituximab.

Elke injectieflacon bevat 500 mg rituximab.

Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimerisch muis/humaan monoklonaal antilichaam bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met humane IgG1 constante regio's en muizen lichte- en zware-keten variabele regio sequenties. Het antilichaam wordt geproduceerd door een zoogdier- (Chinese hamsterovarium) 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

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MabThera is geïndiceerd voor volwas senen bij de volgende indicaties:

Non-Hodgkin lymfoom (NHL)

MabThera is geïndiceerd voor de behandeling van nog 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 responderen op inductietherapie.

MabThera monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie.

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

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

MabThera is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die eerder zijn behandeld met monoklonale antilichamen waaronder Mabthera, of patiënten refractair voor eerdere behandeling met MabThera plus chemotherapie.

Zie rubriek 5.1 voor verdere informatie.

Reumatoïde artritis

MabThera in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën.

Er is aangetoond dat MabThera de progressiesnelheid van gewrichtsschade remt, wat gemeten is door middel van röntgenonderzoek, en de fysieke functie verbetert wanneer het gegeven wordt in combinatie met methotrexaat.

Granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis

MabThera is, in combinatie met glucocorticoïden, geïndiceerd voor de inductie van remissie bij volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (ziekte van Wegener, GPA) en microscopische polyangiitis (MPA).

4.2 Dosering en wijze van toediening

MabThera dient te 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.

Bij patiënten met non-hodgkinlymfoom en chronische lymfatische leukemie moet pre-medicatie met glucocorticoïden worden overwogen wanneer MabThera niet in combinatie wordt gegeven met een chemotherapie die glucocorticoïden bevat.

Bij patiënten met reumatoïde artritis dient premedicatie met 100 mg intraveneuze methylprednisolon 30 minuten vóór de MabThera infusie afgerond te zijn, om de incidentie en de ernst van infusiereleaterde reacties (IRR's) te verminderen.

Bij patiënten met granulomatose met polyangiitis (ziekte van Wegener) of microscopische polyangiitis wordt aanbevolen om, voorafgaand aan de eerste infusie met MabThera, intraveneus methylprednisolon toe te dienen gedurende 1 tot 3 dagen met een dosering van 1000 mg per dag (de laatste dosis methylprednisolon kan op dezelfde dag gegeven worden als de eerste infusie met MabThera). Dit moet worden gevolgd door 1 mg/kg/dag oraal prednison (maximaal 80 mg/dag en zo snel mogelijk afbouwen op basis van de klinische behoefte) gedurende en na de MabThera-behandeling.

Dosering

Het is van belang de etiketten van de geneesmiddelen te controleren om er zeker van te zijn dat het geschikte formulering (intraveneuze of subcutane formulering) aan de patiënt wordt gegeven, zoals voorgeschreven.

Non-Hodgkin lymfoom

Folliculair lymfoom

Combinatietherapie

De aanbevolen dosering MabThera in combinatie met chemotherapie voor inductiebehandeling van nog niet eerder behandelde of recidiverende/refractaire patiënten met folliculair lymfoom is: 375 mg/m² lichaamsoppervlak per kuur, gedurende maximaal 8 kuren. MabThera dient te worden toegediend op dag 1 van iedere chemotherapiekuur, na intraveneuze toediening van de glucocorticoïdcomponent van de chemotherapie indien dit van toepassing is.

Onderhoudsbehandeling

- Niet eerder behandeld folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering MabThera toegepast als onderhoudsbehandeling van patiënten met een niet eerder behandeld folliculair lymfoom die respoederden op inductiebehandeling is: 375 mg/m² lichaamsoppervlak iedere 2 maanden (beginnend 2 maanden na de laatste dosis van de inductietherapie) tot progressie van de ziekte of gedurende een maximale periode van 2 jaar.

- Recidiverend/refractair folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering MabThera toegepast als onderhoudsbehandeling van patiënten met recidiverend/refractair folliculair lymfoom die respoederden op inductiebehandeling is: 375 mg/m² lichaamsoppervlak iedere 3 maanden (beginnend 3 maanden na de laatste dosis van de inductietherapie) tot progressie van de ziekte of gedurende een maximale periode van 2 jaar.

Monotherapie

- Recidiverend/refractair folliculair lymfoom

De aanbevolen dosering MabThera monotherapie toegepast als inductiebehandeling van volwassen patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie is: 375 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend via intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken.

Voor herbehandeling met MabThera monotherapie van patiënten die reageerden op eerdere behandeling met MabThera monotherapie voor recidiverend/refractair folliculair lymfoom, is de aanbevolen dosering: 375 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend via intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken (zie rubriek 5.1).

Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom

MabThera moet worden gebruikt in combinatie met CHOP-chemotherapie. De aanbevolen dosering bedraagt 375 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend op dag 1 van elke chemotherapiekuur gedurende 8 kuren na intraveneuze infusie van de glucocorticoïd component van CHOP. De veiligheid en werkzaamheid van MabThera zijn niet vastgesteld in combinatie met andere chemotherapieën bij diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom.

Doseringsaanpassingen 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.

Chronische lymfatische leukemie

Profylaxe bestaand uit adequate hydratatie en toediening van een urinezuurverlagend middel, te starten 48 uur voorafgaand aan de start van de behandeling, wordt aanbevolen bij CLL-patiënten ter verlagings van het risico op tumorlysis syndroom. Bij CLL-patiënten waarvan het lymfocyten aantal > 25 x 10⁹/l is, wordt aanbevolen om prednison/prednisolon 100 mg intraveneus kort voor de infusie met MabThera toe te dienen ter vermindering van het aantal en de ernst van acute infusie reacties en/of cytokine release syndroom.

De aanbevolen dosering van MabThera in combinatie met chemotherapie voor onbehandelde en recidiverende/refractaire patiënten is 375 mg/m² lichaamsoppervlak toegediend op dag 0 van de eerste behandelingscyclus gevolgd door 500 mg/m² lichaamsoppervlak toegediend op dag 1 van elke

volgende cyclus gedurende 6 cycli in totaal. De chemotherapie dient gegeven te worden na infusie van MabThera.

Reumatoïde artritis

Patiënten die met MabThera behandeld worden, dienen de waarschuwingskaart te ontvangen bij elke infusie.

Een kuur met MabThera bestaat uit twee intraveneuze infusies van 1000 mg. De aanbevolen dosering MabThera is 1000 mg via intraveneuze infusie gevolgd door een tweede intraveneuze infusie van 1000 mg twee weken later.

De noodzaak van een vervolgkuur dient 24 weken na de voorgaande kuur te worden beoordeeld. Herbehandeling dient op dat moment gegeven te worden indien een resterende ziekteactiviteit bestaat. In andere gevallen dient herbehandeling uitgesteld te worden totdat de ziekteactiviteit terugkeert.

Beschikbare gegevens duiden erop dat klinische respons gewoonlijk wordt bereikt binnen 16 tot 24 weken na een eerste behandelingskuur. Het voortzetten van de behandeling dient zorgvuldig in overweging te worden genomen bij patiënten waarbij geen bewijs voor therapeutisch nut wordt waargenomen binnen deze tijdsperiode.

Granulomatose met polyangiïtis en microscopische polyangiïtis

Patiënten die met MabThera behandeld worden, dienen bij elke infusie de waarschuwingskaart te ontvangen.

Profylaxe voor *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) wordt aanbevolen bij patiënten met granulomatose met polyangiïtis of microscopische polyangiïtis gedurende en na behandeling met MabThera, indien van toepassing.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MabThera bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

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

Wijze van toediening

De bereide MabThera-oplossing dient te worden toegediend middels infusie via een intraveneuze lijn, uitsluitend bestemd voor de toediening van MabThera. De bereide infusieoplossing mag niet worden toegediend middels een intraveneuze injectie of bolus.

De patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op het beginnend optreden van het "cytokine release syndrome" (zie rubriek 4.4). Patiënten die aanwijzingen voor ernstige reacties ontwikkelen, met name ernstige dyspnoe, bronchospasmen of hypoxie, dienen de infusie onmiddellijk te laten onderbreken. Patiënten met non-Hodgkin lymfoom dienen dan onderzocht te worden op aanwijzingen voor het tumorlysis syndroom, waarbij inbegrepen relevante laboratoriumbepalingen en op pulmonale infiltratie, door middel van röntgenonderzoek van de borstkas. Bij alle patiënten mag de infusie niet hervat worden totdat alle symptomen volledig zijn verdwenen en zowel de laboratoriumwaarden als de borstkasfoto's weer een normaal beeld geven. Op dat moment kan de infusie hervat worden, aanvankelijk met niet meer dan de helft van de voorgaande infusiesnelheid. Als dezelfde ernstige bijwerkingen voor de tweede keer optreden, dient een beslissing om de behandeling te stoppen van geval tot geval serieus overwogen te worden.

Milde of matige infusiegerelateerde reacties (IRR's) (rubriek 4.8) reageren gewoonlijk op een verlaging van de infusiesnelheid. De infusiesnelheid kan weer verhoogd worden na verbetering van de symptomen.

Eerste infusie

De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor MabThera is 50 mg/uur; na de eerste 30 minuten kan de snelheid om de 30 minuten worden verhoogd met stappen van 50 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur.

Volgende infusies

Alle indicaties

Volgende infusies met MabThera kunnen worden gestart met een snelheid van 100 mg/uur en om de 30 minuten worden verhoogd met stappen van 100 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur.

Alleen bij reumatoïde artritis

Alternatief, sneller infusieschema voor vervolginfusies

Wanneer patiënten bij hun eerste infusie of daaropvolgende infusies van een dosis van 1000 mg MabThera, toegediend volgens het standaardinfusieschema, geen ernstige infusiegerelateerde reactie hebben gehad, kan een snellere infusie worden gegeven voor de tweede en de volgende infusies, waarbij gebruik wordt gemaakt van dezelfde concentratie (4 mg/ml in een volume van 250 ml) als bij voorgaande infusies. Begin met een snelheid van 250 mg/uur gedurende de eerste 30 minuten en daarna 600 mg/uur gedurende de volgende 90 minuten. Als snellere infusie wordt verdragen kan dit infusieschema ook worden gebruikt voor daaropvolgende infusies.

Patiënten die een klinisch significante cardiovasculaire aandoening hebben, waaronder aritmieën, of patiënten die eerder een ernstige infusiereactie hebben gehad op een behandeling met biologische geneesmiddelen of op rituximab mogen de snellere infusie niet toegediend krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Contra-indicaties voor gebruik bij non-Hodgkin lymfoom en chronische lymfatische leukemie

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor muizeneiwitten of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Ernstig immuungecompromitteerde patiënten.

Contra-indicaties voor gebruik bij reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor muizeneiwitten of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Ernstig immuungecompromitteerde patiënten.

Ernstig hartfalen (New York Heart Association Klasse IV) of ernstige, ongecontroleerde cardiale aandoeningen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moet de handelsnaam van het toegediende product duidelijk worden vermeld in het patiëntendossier.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Alle patiënten die met MabThera behandeld worden voor reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis, dienen de waarschuwingskaart te ontvangen bij iedere infusie. De waarschuwingskaart bevat voor patiënten belangrijke veiligheidsinformatie betreffende mogelijk verhoogde risico's van infecties, inclusief progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Zeer zeldzame gevallen van fatale PML zijn gemeld na gebruik van MabThera. Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op nieuwe of verslechterde neurologische symptomen of signalen die mogelijk op PML kunnen wijzen. Indien vermoeden van PML bestaat, dient verdere dosering onderbroken te worden totdat PML is uitgesloten. De arts dient de patiënt te evalueren om te bepalen of de symptomen een aanwijzing zijn voor neurologische dysfunctie en indien dit zo is of deze symptomen mogelijk wijzen op PML. Een neuroloog dient op klinische indicatie geraadpleegd te worden.

Als er twijfel bestaat dienen verdere onderzoeken, inclusief een MRI-scan, bij voorkeur met contrast, testen van de cerebrospinale vloeistof (CSF) op JC viraal DNA en herhaalde neurologische onderzoeken, te worden overwogen.

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

Indien de patiënt PML ontwikkelt dient de dosering van MabThera permanent gestaakt te 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 MabThera behandeling kan leiden tot stabilisatie of verbetering.

Non-Hodgkin lymfoom en chronische lymfatische leukemie

Infusiegerelateerde reacties

MabThera wordt in verband gebracht met infusiegerelateerde 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 tumorlysis-syndroom en anafylactische en overgevoelighedsreacties, wordt hieronder beschreven. Ze zijn niet specifiek gerelateerd aan de toedieningsweg van MabThera en kunnen met beide preparaten 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 tumorlysis-syndroom naast koorts, rillingen, rigor, hypotensie, urticaria, angio-oedeem en andere symptomen (zie rubriek 4.8).

Een ernstig “cytokine release syndrome” wordt gekenmerkt door ernstige dyspnoe, dikwijls gepaard gaande met bronchospasmen en hypoxie, naast koorts, rillingen, koortsrillingen, urticaria en angio-oedeem. Dit syndroom kan samengaan met sommige kenmerken van het **tumorlysis syndroom** zoals hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie, acute nierinsufficiëntie, verhoogde lactaat dehydrogenase (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 moet toegepast worden. Omdat een aanvankelijke verbetering van de klinische symptomen gevolgd kan worden door een verslechtering, moeten deze patiënten nauwgezet gevolgd worden totdat het tumorlysis syndroom en de pulmonale infiltratie zijn verdwenen of zijn 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 ($3 \times 10^9/l$) circulerende maligne cellen, zoals patiënten met CLL, bij wie een hoger risico op met name een ernstig “cytokine release syndrome” aanwezig kan zijn, mogen uitsluitend met uiterste voorzichtigheid behandeld worden. Deze patiënten moeten zeer nauwgezet gevolgd worden gedurende de gehele eerste infusie. Een verlaagde infusiesnelheid bij de eerste infusie moet bij deze patiënten worden overwogen, of het verdelen van de dosis over twee dagen van de eerste cyclus en elke daaropvolgende cyclus, indien het aantal lymfocyten nog steeds $>25 \times 10^9/l$ is.

Allerlei infusiegerelateerde bijwerkingen, waaronder het “cytokine release syndrome” gepaard gaande met hypotensie en bronchospasmen bij 10% van de patiënten) (zie rubriek 4.8) zijn waargenomen bij 77% van de met MabThera behandelde patiënten. Deze symptomen zijn gewoonlijk reversibel bij onderbreking van de MabThera-infusie en bij toediening van een antipyreticum, een anti-histaminicum en soms zuurstof, intraveneuze fysiologische zoutoplossing of bronchodilatoren en glucocorticoiden, indien vereist. Zie boven voor ernstige reacties bij het “cytokine release syndrome”.

Anafylactische en andere overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na een intraveneuze toediening van eiwitten aan patiënten. In tegenstelling tot het “cytokine release syndrome” treden echte overgevoeligheidsreacties in de regel op binnen minuten na het begin van de infusie. Geneesmiddelen voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties, bijv. epinefrine (adrenaline), anti-histaminica en glucocorticoiden, dienen voor direct gebruik beschikbaar te 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, boezemfibrilleren, pulmonair oedeem en acute reversibele trombocytopenie.

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

Hartaandoeningen

Angina pectoris, hartritmestoornissen zoals boezemfladderen en fibrilleren, hartfalen en/of myocardinfarct zijn voorgekomen bij met MabThera behandelde patiënten. Daarom dienen patiënten met een cardiale aandoening in de anamnese en/of cardiotoxische chemotherapie nauwgezet gevolgd te worden.

Hematologische toxiciteiten

Ofschoon MabThera als monotherapie niet myelosuppressief is, dient voorzichtigheid te 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. 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 neutrofielen en bloedplaatjes, dienen te worden uitgevoerd tijdens therapie met MabThera.

Infecties

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

Artsen dienen voorzichtig te zijn in 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 MabThera toegediend kregen, waaronder plotseling optredende hepatitis met fatale afloop. De meerderheid van deze patiënten was ook blootgesteld aan cytotoxische chemotherapie. Beperkte informatie uit een onderzoek bij recidiverende/refractaire CLL patiënten suggereert dat behandeling met MabThera behandeling ook de uitkomst van de primaire hepatitis B-infecties kan verergeren. Het screenen op hepatitis B-virus (HBV) voorafgaand aan de start van de behandeling met MabThera moet 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) dienen een deskundige op het gebied van leverziekten te consulteren voorafgaand aan de start van de behandeling en moeten worden gecontroleerd en behandeld volgens de lokale medische standaarden, om hepatitis B-reactivatie te voorkomen.

Zeer zeldzame gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik van MabThera is voor de behandeling van NHL en CLL (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de patiënten heeft MabThera ontvangen in combinatie met chemotherapie of als onderdeel van een hematopoïetische stamceltransplantatie.

Immunisatie

De veiligheid van de immunisatie met levende virale vaccins, volgend op de behandeling met MabThera is niet onderzocht bij NHL en CLL patiënten en vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen. Patiënten, behandeld met MabThera kunnen niet-levende vaccinaties krijgen. De responsnelheden met niet-levende vaccins kunnen echter verminderd zijn. In een niet-gerandomiseerd onderzoek hadden patiënten met recidiverend laaggradig NHL die MabThera monotherapie kregen in vergelijking met gezonde, onbehandelde vrijwilligers een lagere responsnelheid tegen vaccinaties met tetanus 'recall' antigen (16% vs. 81%) en Keyhole Limpet Hemocyanine (KLH) neoantigen (4% vs. 76% indien beoordeeld als een tweevoudige verhoging van de antilichaam titer). Bij CLL patiënten zijn vergelijkbare resultaten aannemelijk gezien de overeenkomsten tussen beide aandoeningen. Dit is echter niet onderzocht in klinische onderzoeken.

De gemiddelde pre-therapeutische antilichaamtiters tegen een panel van antigenen (streptococcus pneumonia, 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-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Wanneer een van deze bijwerkingen optreedt, met een vermoedelijk verband met MabThera, moet de behandeling permanent worden gestaakt.

Reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis

Methotrexaat (MTX)-naïeve populaties met reumatoïde artritis

Het gebruik van MabThera wordt niet aanbevolen bij MTX-naïeve patiënten omdat een gunstige verhouding tussen de baten en het risico niet is vastgesteld.

Infusiegerelateerde reacties

MabThera wordt in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties (IRR), die gerelateerd zouden kunnen zijn aan de release van cytokines en/of andere chemische mediators. Premedicatie bestaande uit een analgeticum/antipyreticum en een antihistaminicum moet altijd voorafgaand aan elke infusie met MabThera worden toegediend. Bij reumatoïde artritis moet premedicatie met glucocorticoiden ook voorafgaand aan elke infusie met MabThera worden toegediend om de frequentie en ernst van IRR's te verminderen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Bij reumatoïde artrispatiënten zijn ernstige IRR's met fatale afloop gemeld in de postmarketingomgeving. Bij reumatoïde artritis waren de meeste infusiegerelateerde reacties die gemeld werden in klinische onderzoeken mild tot matig van aard. De symptomen die het vaakst voorkwamen waren allergische reacties zoals hoofdpijn, pruritus, keelirritatie, opvliegers, uitslag, urticaria, hypertensie en pyrexie. Het aantal patiënten dat een infusiegerelateerde reactie kreeg was in het algemeen hoger na de eerste infusie dan na de tweede infusie van een bepaalde behandelingskuur. De incidentie van IRR was lager bij vervolgcuren (zie rubriek 4.8). De gemelde reacties waren meestal reversibel bij vermindering van snelheid, of onderbreking, van MabThera infusie en toediening van een koortsremmer, een antihistamine en, soms, zuurstof, intraveneuze zoutoplossing of bronchodilatoren, en glucocorticoiden indien nodig. Patiënten met een reeds bestaande hartaandoening en patiënten die eerder cardiopulmonale bijwerkingen ervoeren, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden. De behandeling met MabThera moet tijdelijk of permanent gestaakt worden, afhankelijk van de ernst van de IRR's en de benodigde interventies. In de meeste gevallen kan de infusie hervat worden met een 50% gereduceerde snelheid (bijv. van 100 mg/uur naar 50 mg/uur) als de symptomen volledig verdwenen zijn.

Geneesmiddelen voor de behandeling van overgevoelighedsreacties, bijv. epinefrine (adrenaline), anti-histamines en glucocorticoiden, zouden beschikbaar moeten zijn voor onmiddellijk gebruik in geval van een allergische reactie tijdens de toediening van MabThera.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van MabThera in patiënten met matig hartfalen (NYHA klasse III) of ernstige, niet-controleerbare hartaandoeningen. Bij patiënten die behandeld worden met MabThera is waargenomen dat al bestaande ischemische hartaandoeningen symptomatisch werden, zoals angina pectoris. Daarnaast werd atriumfibrilleren en flutter waargenomen. Daarom zou, bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartklachten en patiënten die eerder cardiopulmonale bijwerkingen ervoeren, het risico van cardiovasculaire complicaties ten gevolge van infusiereacties moeten worden overwogen bij de behandeling met MabThera en patiënten zouden nauwgezet gevolgd moeten worden tijdens de toediening. Aangezien hypotensie kan optreden tijdens MabThera infusie, zou moeten worden overwogen om antihypertensieva te onthouden gedurende 12 uur voorafgaand aan de MabThera infusie.

IRR's bij patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis waren vergelijkbaar met de reacties die werden waargenomen bij reumatoïde artritispatiënten in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

Angina pectoris, hartritmestoornissen zoals boezemfladderen en fibrilleren, hartfalen en/of myocardinfarct zijn voorgekomen bij met MabThera behandelde patiënten. Daarom dienen patiënten met een cardiale aandoening in de anamnese nauwgezet gevolgd te worden (zie *Infusiegerelateerde reacties*, hierboven).

Infecties

Op basis van het werkingsmechanisme van MabThera en de wetenschap dat B-cellen een belangrijke rol spelen bij het handhaven van een normale immuunrespons, kunnen patiënten een verhoogd risico hebben op infecties na behandeling met MabThera (zie rubriek 5.1). Ernstige infecties, waaronder met dodelijke afloop, kunnen optreden gedurende de behandeling met MabThera (zie rubriek 4.8). MabThera zou niet toegediend moeten worden aan patiënten met een actieve, ernstige infectie (bijv. tuberculose, sepsis en opportunistische infecties, zie rubriek 4.3) of bij patiënten met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem (bijv. bij zeer lage gehalten van CD4 of CD8).

Artsen dienen voorzichtig te zijn als wordt overwogen om MabThera te gebruiken bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben met terugkerende of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor ernstige infecties b.v. hypogammaglobulinemie (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om immunoglobuline spiegels te bepalen voorafgaand aan de start van de behandeling met MabThera.

Patiënten die verschijnselen van infectie melden na behandeling met MabThera zouden direct geëvalueerd en behandeld moeten worden. Voordat een vervolgkuur met MabThera toegediend wordt, zouden de patiënten opnieuw geëvalueerd moeten worden op enig potentieel risico voor infecties.

Zeer zeldzame gevallen van fatale progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld na gebruik van MabThera voor de behandeling van reumatoïde artritis en auto-immuunziekten, waaronder systemische lupus erythematosus (SLE) en vasculitis.

Hepatitis B-infecties

Bij patiënten met reumatoïde artritis, granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis die behandeld werden met MabThera zijn gevallen van hepatitis B-reativatie gemeld, waaronder gevallen met een fatale afloop.

Het screenen op hepatitis B-virus (HBV) voorafgaand aan de start van de behandeling met MabThera moet plaatsvinden bij alle patiënten. Hiebij moeten 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) dienen een deskundige op het gebied van leverziekten te consulteren voorafgaand aan de start van de behandeling en moeten worden gecontroleerd en behandeld volgens de lokale medische standaarden, om hepatitis B-reativatie te voorkomen.

Late neutropenie

Bepaal het aantal neutrofielen in het bloed voorafgaand aan elke kuur met MabThera, en regelmatig tot aan 6 maanden na beëindiging van de behandeling, en bij verschijnselen van infectie (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, zoals toxische epidermale necrolyse (Lyell's-syndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Wanneer een van deze bijwerkingen optreedt waarbij een relatie met MabThera wordt vermoed, moet de behandeling permanent worden gestaakt.

Immunisatie

Artsen dienen de vaccinatiestatus van de patiënt te bekijken en de geldende immunisatierichtlijnen te volgen voorafgaand aan MabThera behandeling. Vaccinatie dient ten minste 4 weken voor de start van de eerste toediening van MabThera te zijn afgerond.

De veiligheid van immunisatie met levende vaccins volgend op MabThera behandeling is niet bestudeerd. Daarom wordt de vaccinatie met levende vaccins niet aanbevolen tijdens MabThera behandeling of wanneer de patiënt perifere B-cel depletie heeft.

Patiënten die behandeld worden met MabThera kunnen niet-levende vaccinaties krijgen. De mate van respons tegen niet-levende vaccins kan echter verminderd zijn. In een gerandomiseerd onderzoek hadden patiënten die behandeld werden met MabThera en methotrexaat voor RA een vergelijkbare mate van respons tegen tetanus antigen (39% vs. 42%), verminderde mate van respons tegen pneumococce polysaccharide vaccin (43% vs. 82% tegen ten minste 2 pneumococce antilichaam serotypes) en KLH neoantigen (47% vs. 93%), indien 6 maanden na MabThera toegediend, in vergelijking met patiënten die alleen methotrexaat kregen. Indien niet-levende vaccinaties tijdens behandeling met MabThera noodzakelijk zijn, dienen deze ten minste 4 weken voorafgaand aan het begin van de volgende kuur met MabThera te zijn afgerond.

In de algemene ervaring van herhaalde behandeling met MabThera gedurende een jaar bij reumatoïde artritis, was het gedeelte van patiënten met positieve antilichaamtiter tegen *S. pneumonia*, influenza A, bof, rubella, varicella en tetanus toxoïde in het algemeen gelijk aan het gedeelte bij aanvang.

Gelijktijdig/aansluitend gebruik van andere DMARD's bij reumatoïde artritis

Het gelijktijdige gebruik van MabThera en antireumatische therapieën anders dan die genoemd onder de reumatoïde artritis indicatie en dosering wordt niet aanbevolen.

Er zijn beperkte gegevens uit klinische onderzoeken om de veiligheid te beoordelen van aansluitend gebruik van andere DMARD's (inclusief TNF-remmers en andere biologische middelen) na MabThera (zie rubriek 4.5). De beschikbare data indiceert dat het aantal klinisch relevante infecties ongewijzigd is wanneer dergelijke therapieën worden gebruikt bij patiënten die daarvoor met MabThera zijn behandeld. Patiënten dienen echter nauwgezet gecontroleerd te worden op signalen van infectie als biologische middelen en/of DMARD's aansluitend op behandeling met MabThera zijn gebruikt.

Maligniteiten

Immunomodulerende geneesmiddelen zouden het risico op maligniteiten kunnen verhogen. Op basis van beperkte ervaring met MabThera bij patiënten met reumatoïde artritis (zie rubriek 4.8), lijken de aanwezige gegevens niet op een verhoogd risico op maligniteiten te wijzen. Echter, op dit moment kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van solide tumoren niet uitgesloten worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij CLL-patiënten leek gelijktijdige toediening van MabThera 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.

Gelijktijdige toediening van methotrexaat had geen effect op de farmacokinetiek van MabThera bij patiënten met reumatoïde artritis.

Patiënten met humane antimuis antilichaam- of humane anti-chimerische antilichaam- (HAMA/HACA) titers kunnen allergische of overgevoelighedsreacties vertonen, wanneer ze behandeld worden met andere diagnostische of therapeutische monoklonale antilichamen.

Bij patiënten met reumatoïde artritis werden 283 patiënten vervolgens behandeld met een biologische DMARD na MabThera. Bij deze patiënten was het aantal klinisch relevante infecties gedurende de behandeling met MabThera, 6,01 per 100 patiëntjaren in vergelijking met 4,97 per 100 patiëntjaren na behandeling met het biologische DMARD.

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 placentabarrière 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-cel depletie en lymphocytopenie zijn echter wel gemeld bij een aantal pasgeborenen van moeders die blootgesteld zijn aan MabThera tijdens zwangerschap. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen in dieronderzoeken (zie rubriek 5.3). Daarom dient MabThera niet toegediend te 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, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens behandeling met MabThera en gedurende 12 maanden volgend op behandeling met MabThera.

Vruchtbaarheid

Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar over de effecten van MabThera op de vruchtbaarheid.

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 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

Ervaringen met non-Hodgkin lymfoom en chronische lymfatische leukemie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van MabThera bij non-Hodgkin lymfoom 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 IRR's 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:

- IRR's (inclusief cytokine release syndroom, tumorlysis syndroom) (zie rubriek 4.4).
- Infecties, (zie rubriek 4.4).
- Cardiovasculaire bijwerkingen, (zie rubriek 4.4).

Andere ernstige bijwerkingen die gemeld zijn waren hepatitis B-activatie en PML (zie rubriek 4.4.)

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen die zijn gerapporteerd met MabThera alleen of in combinatie met chemotherapie zijn samengevat in tabel 1. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

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

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	bacteriële infecties, virale infecties, +bronchitis	sepsis, +pneumonie, +febriële infectie, +herpes zoster, +luchtweginfectie, schimmelinfectie, infecties van onbekende oorsprong, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B ¹		ernstige virale infecties ² , Pneumocystis jirovecii	PML	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	neutropenie, leukopenie, +febriële neutropenie, +trombocytopenie	anemie, +pancytopenie, +granulocytopenie	stollingsstoornis, aplastische anemie, hemolytische anemie, lymfadenopathie		tijdelijke verhoging serum IgM spiegels ³	late neutropenie ³
Immuunsysteem aandoeningen	infusie-gerelateerde reacties, angio-oedeem	overgevoeligheid		anafylaxie	tumorlysis syndroom ⁴ , 'cytokine-release'-syndroom ⁴ , serumziekte	infusie-gerelateerde acute reversibele trombocytopenie ⁴
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyperglykemie, gewichtsafname, perifeer oedeem, gezichtsoedeem, LDH-toename, hypocalciëmie				
Psychische stoornissen			depressie, nervositeit			
Zenuwstelselaandoeningen		paresthesie, hypoesthesie, agitatie, slapeloosheid,	dysgeusie		perifere neuropathie, zenuwverlamming in het	craniale neuropathie, verlies van overige

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		vasodilatatie, duizeligheid, angst			gezicht ⁵	zintuigelijke waarnemingen ⁵
Oog- aandoeningen		stoornis van de traanproductie, conjunctivitis			ernstig verlies van gezichtsver- mogen ⁵	
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen		tinnitus, oorpijn				gehoorverlies ⁵
Hart- aandoeningen		⁺ myocardinfarct ⁴ ^{en 6} , aritmie, ⁺ atriumfibrilleren, tachycardie, ⁺ cardiale stoornis	⁺ links ventriculair falen, ⁺ supraventri- culaire tachycardie, ⁺ ventriculaire tachycardie, ⁺ angina, ⁺ myocardiale ischemie, bradycardie	ernstige hartaandoen- ingen ^{4 en 6}	hartfalen ^{4 en 6} ,	
Bloedvat- aandoeningen		hypertensie, orthostatische hypotensie, hypotensie			vasculitis (voornamelijk cutaan) leukocyto- clastische vasculitis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		bronchospasme ⁴ , respiratoire aandoening, pijn op de borst, dyspnoe, toegenomen hoest, rhinitis	astma, bronchiolitis obliterans, long aandoening, hypoxie	interstitiële longziekte ⁷	respiratoir falen ⁴	longinfiltraten
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	misselijk- heid	braken, diarree, buikpijn, dysfagie, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, anorexia, keelirritatie	opgezette buik		gastro- intestinale perforatie ⁷	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	pruritus, uitslag, ⁺ alopecia	urticaria, zweten, nachtelijk zweten, ⁺ huidafwijking			ernstige bulleuze huidreacties, Stevens- Johnson- syndroom, toxisch epidermale necrolyse (Lyell's- syndroom) ⁷	
Skeletspierstel- sel-, bindweefsel- en bot- aandoeningen		hypertonie, myalgie, arthralgie, rugpijn, nekpijn, pijn				
Nier- en urine- aandoeningen					nierfalen ⁴	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat stoornissen	koorts, rillingen, asthenie, hoofdpijn	tumorpijn, opvliegers, malaise, koudesyndroom, ⁺ vermoeidheid,	pijn op de infusieplaats			

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		⁺ rillingen, ⁺ multi- orgaan falen ⁴				
Onderzoeken	verlaagde IgG spiegels					

Voor iedere term is de frequentie vastgesteld als reacties van alle graden (van mild tot ernstig), behalve voor de termen aangegeven met “+”. Hierbij is de frequentie vastgesteld als alleen ernstige (≥ graad 3 NCI common toxicity criteria) reacties. Alleen de hoogst waargenomen frequentie in de onderzoeken zijn vermeld.

¹ omvat reactivering en primaire infecties; frequentie gebaseerd op R-FC regime in recidiverende/refractaire CLL

² zie ook rubriek infecties hieronder

³ zie ook rubriek hematologische bijwerkingen hieronder

⁴ zie ook rubriek infusiegerelateerde reacties hieronder. Zelden fatale gevallen gemeld.

⁵ verschijnselen van craniale neuropathie. Trad op verschillende momenten op tot aan een aantal maanden na beëindiging van behandeling met MabThera.

⁶ met name waargenomen bij patiënten met een eerdere hartaandoening en/of cardiotoxische chemotherapie en was meestal geassocieerd met IRR's

⁷ inclusief fatale gevallen

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, sensor verstoring, koorts.

Verschijnselen die worden verwacht bij een infusiegerelateerde reactie werden gemeld bij meer dan 50% van de patiënten in klinische onderzoeken 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 stijfheid. Andere symptomen waren opvliegers, angio-oedeem, bronchospasmen, braken, misselijkheid, urticaria/uitslag, vermoeidheid, hoofdpijn, irritatie van de keel, rhinitis, pruritus, pijn, tachycardie, hypertensie, hypotensie, dyspnoe, dyspepsie, asthenie, en kenmerken van tumorlysis syndroom. Ernstige infusiegerelateerde reacties (zoals bronchospasmen en hypotensie) traden op in maximaal 12% van de gevallen. Andere reacties gemeld in sommige gevallen waren myocard infarct, atriumfibrilleren, pulmonair oedeem en acute reversibele trombocytopenie. Exacerbaties van reeds bestaande cardiale aandoeningen zoals angina pectoris of congestief hartfalen of ernstige cardiale aandoeningen (hartfalen, myocard infarct, atriumfibrilleren), pulmonair oedeem, multi-orgaan falen, tumorlysis syndroom, cytokine release syndroom, nierfalen en respiratoir falen werden gemeld met lagere of onbekende frequentie. De incidentie van infusiegerelateerde symptomen daalde aanmerkelijk na volgende infusies en is <1% bij patiënten in de achtste cyclus van een MabThera (-bevattende) behandeling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

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

Zowel lokale candida infecties als Herpes zoster werden 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, varicella zoster virus en herpes simplex virus), 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. De incidentie van graad 3/4 hepatitis B-infectie (reactivering en primaire infectie) bij patiënten met recidiverende/refractaire CLL was 2% bij R-FC vs. 0% bij FC. Progressie van Kaposi sarcoom is gezien bij patiënten blootgesteld aan MabThera met een reeds bestaand Kaposi sarcoom. 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 waren gewoonlijk mild 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 tot 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%, R-FC 23% vs. 12% FC), neutropenie (R-CVP 24% vs. CVP 14%, R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% bij onbehandelde CLL) en pancytopenie (R-FC 3% vs. FC 1% bij onbehandelde CLL) 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 infestaties in vergelijking met patiënten behandeld met alleen chemotherapie. Onderzoeken bij patiënten met onbehandeld en recidief/refractair CLL hebben aangetoond dat neutropenie persisteerde bij tot 25% van de patiënten die behandeld werden met R-FC (gedefinieerd als het aantal neutrofielen onder $1 \times 10^9/l$ tussen dag 24 en 42 na de laatste dosis) of op een later moment optrad (gedefinieerd als het aantal neutrofielen onder $1 \times 10^9/l$ vanaf 42 dagen na de laatste dosis bij patiënten die niet eerder aanhoudende neutropenie ondervonden of die herstelden voor dag 42) na behandeling met MabThera plus FC. 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 het CLL eerstelijns-onderzoek, hadden Binet stadium C patiënten meer bijwerkingen in de R-FC arm in vergelijking met de FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In het recidiverende/refractaire CLL-onderzoek, werd graad 3/4 trombocytopenie gemeld in 11% van de patiënten in de R-FC groep in vergelijking met 9% van de patiënten in de FC groep.

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

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 werden gemeld tijdens de infusie. Tijdens onderhoudsbehandeling was de incidentie van graad 3/4 cardiale afwijkingen bij patiënten behandeld met MabThera gelijk aan de observatiegroep. Cardiale gebeurtenissen werden gemeld als ernstige bijwerking (waaronder atriumfibrilleren, myocard infarct, 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 atrium flutter/fibrilleren, hoger in de R-CHOP groep (14 patiënten, 6.9%) in vergelijking met de CHOP groep (3 patiënten, 1.5%). Elk van deze aritmieën vonden plaats in de context van een MabThera infusie of waren geassocieerd met een predisponerende condities zoals koorts, infectie, acuut myocard infarct 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. Bij CLL was de totale incidentie van graad 3 of 4 hartaandoeningen laag, zowel in het eerstelijns-onderzoek (4% R-FC, 3% FC) als in het recidiverende/refractaire onderzoek (4% R-FC, 4% FC).

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, tromboembolische cerebrovasculaire accidenten gedurende de eerste behandelingskuur. Er was geen verschil in de incidentie van andere tromboembolische 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. Bij CLL was de totale incidentie van graad 3 of 4 zenuwstelselaandoeningen laag, zowel in het eerstelijns onderzoek (4% R-FC, 4% FC) als in het recidiverende/refractaire onderzoek (3% R-FC, 3% FC).

Gevalen van posterieure reversibele encefalopathie syndroom (PRES) / reversibele posterieure leuko-encefalopathie syndroom (RPLS) zijn gemeld. Verschijnselen omvatten visuele verstoring, 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.

Gastrointestinale bijwerkingen

Gastrointestinale perforatie, in sommige gevallen met fatale afloop, is waargenomen in patiënten met non-Hodgkin lymfoom die behandeld werden met MabThera. In de meerderheid van de gevallen werd MabThera toegediend in combinatie met chemotherapie.

IgG spiegels

In het klinische onderzoek 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 bleven constant in de MabThera-groep. Het aandeel 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).

Een klein aantal gevallen van hypogammaglobulinemie bij pediatrie patiënten die behandeld werden met MabThera is gemeld, spontaan en in de literatuur. In een aantal gevallen waren deze ernstig en was een langdurige immunoglobuline-substitutie therapie nodig. De gevolgen van langdurige depletie van B-cellen bij pediatrie patiënten zijn niet bekend.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Patiënt subpopulaties - MabThera monotherapie

Ouderen patiënten (³ 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 een 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).

Patiënt subpopulaties - MabThera combinatietherapie

Ouderen patiënten (\geq 65 jaar)

De incidentie van graad 3/4 bijwerkingen van het bloed- en lymfestelsel bij patiënten met onbehandelde of recidiverende/refractaire CLL, was hoger bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten (< 65 jaar).

Ervaringen bij reumatoïde artritis

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van MabThera bij reumatoïde artritis is gebaseerd op gegevens van patiënten uit klinische onderzoeken en uit postmarketingonderzoek.

Het veiligheidsprofiel van MabThera bij patiënten met ernstige reumatoïde artritis (RA) wordt hieronder samengevat. In klinische onderzoeken ontvingen meer dan 3100 patiënten minstens één behandelingskuur en werden voor perioden variërend van 6 maanden tot langer dan 5 jaar gevolgd; ongeveer 2400 patiënten ontvingen twee of meer behandelingskuren, en meer dan 1000 daarvan ontvingen 5 of meer kuren. De veiligheidsinformatie die verkregen is tijdens postmarketinggebruik geeft het verwachte bijwerkingenprofiel weer, zoals gezien in de klinische onderzoeken met MabThera (zie rubriek 4.4).

Patiënten ontvingen 2 x 1000 mg MabThera gescheiden door een interval van twee weken; als toevoeging op methotrexaat (10-25 mg/week). Infusies met MabThera werden toegediend na intraveneuze infusie van 100 mg methylprednisolon; patiënten ontvingen ook een behandeling met oraal prednison gedurende 15 dagen. De bijwerkingen staan vermeld in tabel 2. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende volgorde van ernst.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De meest frequente bijwerkingen beschouwd als veroorzaakt door de toediening van MabThera waren IRR's. De totale incidentie van IRR's in klinische onderzoeken was 23% bij de eerste infusie en dit nam af bij volgende infusies. Ernstige IRR's kwamen soms voor (bij 0,5% van de patiënten) en werden voornamelijk gezien tijdens de eerste kuur. Naast de bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische onderzoeken met MabThera in RA, zijn progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (zie rubriek 4.4) en serumziekte-achtige reactie gemeld tijdens postmarketing-gebruik.

Tabel 2 Samenvatting van bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis die MabThera ontvingen gedurende klinische onderzoeken en bij postmarketingsurveillance

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovenste luchtweg infecties, urineweginfecties	bronchitis, sinusitis, gastro-enteritis, tinea pedis			PML, hepatitis B-reactivatie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		neutropenie ¹		late neutropenie ²	serumziekteachtige reactie
Hartaandoeningen				angina pectoris, atriumfibrilleren, hartfalen, myocardinfarct	atriumflutter
Immuunsysteem-aandoeningen	³ infusie-gerelateerde reacties		³ infusie-gerelateerde reacties		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	(hypertensie, misselijkheid, huiduitslag, pyrexie, pruritus, urticaria, keelirritatie, opvliegers, hypotensie, rhinitis, rillingen, tachycardie, vermoeidheid, orofaryngeale pijn, perifere oedeem, erytheem)		(gegeneraliseerde oedeem, bronchospasme, piepende ademhaling, laryngaal oedeem, angioneurotisch oedeem, gegeneraliseerde pruritus, anafylaxe, anafylactische reacties)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyper-cholesterolemie			
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	paresthesie, migraine, duizeligheid, ischias			
Huid- en onderhuidaandoeningen		alopecia			toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom), Stevens-Johnson-syndroom ⁵
Psychische stoornissen		depressie, angst			
Maagdarmstelselaandoeningen		dyspepsie, diarree, gastro-oesofageale reflux, mondulceratie, pijn in de bovenbuik			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		arthralgie / pijn in de skeletspieren, osteoarthritis, bursitis			

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Onderzoeken	verlaagde IgM- spiegels ⁴	verlaagde IgG- spiegels ⁴			
¹ Frequentie categorie is afgeleid van de laboratoriumwaarden die zijn verzameld als onderdeel van de routinematige laboratoriumcontroles in klinische onderzoeken. ² Frequentie categorie is afgeleid van de postmarketinggegevens. ³ Reacties die gedurende of binnen 24 uur na infusie optraden. Zie ook IRR's hieronder. Infusiegerelateerde reacties kunnen als gevolg van overgevoeligheid en/of het werkingsmechanisme optreden. ⁴ Inclusief observaties verzameld als onderdeel van routinematige laboratoriumcontroles. ⁵ Inclusief fatale gevallen.					

Meerdere kuren

Meerdere behandelingskuren worden geassocieerd met een vergelijkbaar bijwerkingsprofiel als waargenomen na de eerste blootstelling. De incidentie van alle bijwerkingen na de eerste blootstelling aan MabThera was het hoogst tijdens de eerste 6 maanden en nam daarna af. Dit is voornamelijk toe te schrijven aan IRR's (die het vaakst voorkomen bij de eerste behandelingskuur), RA exacerbatie en infecties, die allemaal vaker voorkwamen tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.

Infusiegerelateerde reacties

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen na toediening van MabThera in klinische onderzoeken waren IRR's (zie tabel 2). Van de 3189 patiënten die met MabThera behandeld werden, kregen 1135 (36%) ten minste één IRR, en 733/3189 (23%) patiënten kregen een IRR na de eerste infusie van de eerste MabThera kuur. De incidentie van IRR's was lager bij alle volgende infusies. Minder dan 1% (17/3189) van de patiënten kregen een ernstige IRR tijdens de klinische onderzoeken. Er waren geen CTC Graad 4 IRR's en geen fataliteiten vanwege IRR's in de klinische onderzoeken. Het aantal CTC Graad 3 bijwerkingen en IRR's die resulteerden in terugtrekking uit het onderzoek verminderde met elke kuur en kwamen zelden voor vanaf de derde kuur. Premedicatie met intraveneuze glucocorticoïd reduceerde het optreden en de ernst van IRR's significant (zie rubriek 4.2 en 4.4). Ernstige IRR's met fatale afloop werden gemeld in de postmarketingomgeving.

In een onderzoek dat was opgezet om de veiligheid van een snellere infusie met MabThera te beoordelen bij patiënten met reumatoïde artritis, kregen patiënten met matig tot ernstig actieve RA, die geen ernstige IRR kregen gedurende of binnen 24 uur na de eerste infusie binnen het onderzoek, de mogelijkheid een 2 uur durende intraveneuze infusie met MabThera te ontvangen. Patiënten met een voorgeschiedenis van een ernstige infusiereactie op een behandeling met een biologisch geneesmiddel voor RA werden uitgesloten van deelname. De incidentie, aard en ernst van de IRR's waren vergelijkbaar met die in het verleden zijn waargenomen. Er werden geen ernstige IRR's waargenomen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

De totale incidentie van infectie was bij benadering 94 per 100 patiëntjaren in met MabThera behandelde patiënten. De infecties waren voornamelijk mild tot matig van ernst en bestonden voornamelijk uit hoge luchtweginfecties en urineweginfecties. De incidentie van infecties die ernstig waren of behandeld moesten worden met intraveneuze antibiotica was bij benadering 4 per 100 patiëntjaren. De incidentie van ernstige infecties was niet significant verhoogd na meerdere MabThera kuren. Infecties van de onderste luchtwegen (waaronder pneumonie) zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken, met een vergelijkbare incidentie in de MabThera en de controle groepen.

Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met fatale afloop zijn gemeld na gebruik van MabThera voor de behandeling van auto-immuunziekten. Deze auto-immuunziekten omvatten reumatoïde artritis en andere off-label immuunziekten, waaronder systemische lupus erythematosus (SLE) en vasculitis.

Bij patiënten met non-Hodgkin lymfoom die MabThera ontvingen in combinatie met cytotoxische chemotherapie, zijn gevallen van hepatitis B-activatie gemeld (zie non-Hodgkin lymfoom). Reactivatie van hepatitis B-infectie is ook zeer zelden gemeld bij RA patiënten die MabThera ontvingen (zie rubriek 4.4)

Cardiovasculaire bijwerkingen

Ernstige cardiale bijwerkingen zijn gemeld met een incidentie van 1,3 per 100 patiëntjaren in de met MabThera behandelde patiënten, vergeleken met 1,3 per 100 patiëntjaren in de met placebo behandelde patiënten. Het aantal patiënten bij wie cardiale bijwerkingen (alle of ernstige) waargenomen werden, steeg niet bij het volgen van meerdere kuren.

Neurologische aandoeningen

Er zijn gevallen gemeld van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) / reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS). De klachten en verschijnselen waren onder andere visuele verstoringen, hoofdpijn, toevallen en een veranderde mentale toestand, met of zonder gerelateerde hypertensie. Een diagnose van PRES/RPLS vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen. De gemelde gevallen hadden erkende risicofactoren voor PRES/RPLS, waaronder de onderliggende ziekte van de patiënt, hypertensie, immunosuppressieve therapie en/of chemotherapie.

Neutropenie

Gevalen van neutropenie werden waargenomen bij MabThera-behandeling, waarvan het merendeel van voorbijgaande aard en mild of matig in ernst was. Neutropenie kan zich enkele maanden na de toediening van MabThera voordoen (zie rubriek 4.4).

In placebogecontroleerde fasen van klinische onderzoeken ontwikkelde 0,94% (13/1382) van de patiënten die met MabThera behandeld werden en 0,27% (2/731) van de patiënten die een placebo kregen ernstige neutropenie.

Gevalen van neutropenie, waaronder ernstige met vertraging optredende neutropenie en persisterende neutropenie, zijn zelden gemeld in de postmarketingomgeving, waarvan sommige geassocieerd waren met fatale infecties.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Laboratoriumafwijkingen

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie (IgG of IgM beneden de ondergrens van de normaalwaarde) is waargenomen bij RA-patiënten die behandeld werden met MabThera. Na het ontstaan van verlaagde IgG of IgM was er geen toename in het totale aantal infecties of ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Een klein aantal gevallen van hypogammaglobulinemie bij pediatrie patiënten die behandeld werden met MabThera is gemeld, spontaan en in de literatuur. In een aantal gevallen waren deze ernstig en was een langdurige immunoglobuline-substitutie therapie nodig. De gevolgen van langdurige depletie van B-cellen bij pediatrie patiënten zijn niet bekend.

Ervaring bij granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis

In de klinische onderzoeken bij granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis werden 99 patiënten behandeld met MabThera (375 mg/m², eenmaal per week gedurende 4 weken) en glucocorticoiden (zie rubriek 5.1).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen weergegeven in tabel 3 zijn alle bijwerkingen die voorkwamen in de MabTheragroep met een incidentie van $\geq 5\%$.

Tabel 3 Bijwerkingen die na 6 maanden voorkwamen bij $\geq 5\%$ van de patiënten die MabThera kregen en met een hogere frequentie dan in de vergelijkende groep, in het cruciale klinisch onderzoek.

Systeem/orgaanklasse	Rituximab
Bijwerking	(n=99)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Trombocytopenie	7%
Maagdarmstelselaandoeningen	
Diarree	18%
Dyspepsie	6%
Constipatie	5%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Perifeer oedeem	16%
Immuunsysteemaandoeningen	
Cytokinerelease-syndroom	5%
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Urineweginfectie	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaryngitis	5%
Onderzoeken	
Verlaagd hemoglobine	6%
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hyperkaliëmie	5%
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Spierspasmen	18%

Systeem/orgaanklasse	Rituximab
Bijwerking	(n=99)
Artralgie	15%
Rugpijn	10%
Spierswakte	5%
Pijn in de skeletspieren	5%
Pijn in de extremiteiten	5%
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	10%
Tremor	10%
Psychische stoornissen	
Slapeloosheid	14%
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest	12%
Dyspneu	11%
Epistaxis	11%
Neusverstopping	6%
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Acne	7%
Bloedvataandoeningen	
Hypertensie	12%
Blozen	5%

Geselecteerde bijwerkingen:

Infusiegerelateerde reacties

IRR's in het klinische onderzoek bij GPA en MPA waren gedefinieerd als elke bijwerking die binnen 24 uur na een infusie optrad en door de onderzoekers in de veiligheidspopulatie als infusiegerelateerd werd beschouwd. Negenennegentig patiënten werden behandeld met MabThera en 12% had ten minste één IRR. Alle IRR's waren CTC-graad 1 of 2. De meest voorkomende IRR's waren onder andere cytokinerelease-syndroom, blozen, keelirritatie en tremor. MabThera werd gegeven in combinatie met intraveneuze glucocorticoiden, waardoor de incidentie en de ernst van deze reacties kunnen verminderen.

Infecties

Bij de 99 MabThera-patiënten was het totaal aantal infecties ongeveer 237 per 100 patiëntjaren (95% BI 197-285) op het primaire eindpunt van 6 maanden. Infecties waren voornamelijk licht tot matig en bestonden voornamelijk uit infecties van de bovenste luchtwegen, herpes zoster en urineweginfecties. Het aantal ernstige infecties was ongeveer 25 per 100 patiëntjaren. De ernstige infectie die het vaakst werd gemeld in de MabThera-groep was pneumonie met een frequentie van 4%.

Maligniteiten

De incidentie van maligniteiten bij patiënten die werden behandeld met MabThera in het klinische onderzoek bij GPA en MPA was 2,00 per 100 patiëntjaren op de einddatum van het onderzoek (toen de laatste patiënt de follow-up-periode had voltooid). Op basis van gestandaardiseerde incidentieratio's lijkt de incidentie van maligniteiten vergelijkbaar te zijn met de incidentie die eerder is gemeld bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Hart-gerelateerde voorvallen kwamen ongeveer 273 keer per 100 patiëntjaren voor (95% BI 149-470) op het primaire eindpunt van 6 maanden. Het aantal ernstige hart-gerelateerde voorvallen was 2,1 per 100 patiëntjaren (95% BI 3-15). De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld waren tachycardie (4%) en atriumfibrilleren (3%) (zie rubriek 4.4).

Neurologische aandoeningen

Er zijn gevallen gemeld van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) / reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS). De klachten en verschijnselen waren onder andere visuele verstoringen, hoofdpijn, toevallen en een veranderde mentale toestand, met of zonder gerelateerde hypertensie. Een diagnose van PRES/RPLS vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen. De gemelde gevallen hadden erkende risicofactoren voor PRES/RPLS, waaronder de onderliggende ziekte van de patiënt, hypertensie, immunosuppressieve therapie en/of chemotherapie.

Hepatitis B-reactivatie

Een klein aantal gevallen van hepatitis B-reactivatie, sommige met fatale afloop, is gemeld bij de patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis die behandeld werden met MabThera in de postmarketingomgeving.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie (IgA-, IgG- of IgM-waarden lager dan de ondergrens van de normaalwaarde) is waargenomen bij patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis, die behandeld werden met MabThera. In het actief gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, non-inferioriteitsonderzoek had 27%, 58% en 51% van de patiënten in de MabThera-groep met normale immunoglobulinewaarden bij aanvang van het onderzoek, lage IgA-, IgG- en IgM-waarden na 6 maanden, vergeleken met 25%, 50% en 46% van de patiënten in de cyclofosfamidegroep. Er was geen toename in het totaal aantal infecties of ernstige infecties bij patiënten met lage IgA-, IgG- of IgM-waarden.

Neutropenie

In het actief gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbel-blinde, multicenter, non-inferioriteitsonderzoek met MabThera bij granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis ontwikkelde 24% van de patiënten in de MabThera-groep (na één kuur) en 23% van de patiënten in de cyclofosfamidegroep neutropenie met CTC-graad 3 of hoger. Neutropenie werd niet geassocieerd met een waargenomen toename van ernstige infecties bij patiënten die met MabThera werden behandeld. Het effect van meerdere kuren MabThera op de ontwikkeling van neutropenie bij patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis is niet onderzocht in klinische onderzoeken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Toxische epidermale necrolyse (Lyell's-syndroom) en Stevens-Johnson-syndroom, soms met fatale afloop, zijn zeer zelden gemeld.

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 intraveneuze 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 overdosis krijgen, moet de infusie direct worden onderbroken en ze moeten nauwgezet gemonitord worden.

In een postmarketingomgeving 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

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

CD20 wordt aangetroffen op zowel normale als maligne B-cellen, maar niet op hematopoïetische 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 antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) gemedieerd door binding aan een of meer van de Fcγreceptoren 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.

Perifere B-cel aantallen daalden beneden de normaalwaarden na voltooiing van de eerste dosis met MabThera. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische aandoeningen begon het herstel van het aantal B-cellen binnen 6 maanden na 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. Een klein deel van de patiënten had een verlengde depletie van perifere B-cellen die 2 jaar of langer aanhield na de laatste dosis MabThera. Bij patiënten met granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis nam het aantal perifere B-cellen in het bloed af tot <10 cellen/ μ l na twee wekelijkse infusies van 375 mg/m² rituximab en bleef op dit niveau bij de meeste patiënten tot aan het tijpunt van 6 maanden. De meeste patiënten (81%) vertoonden verschijnselen van terugkeer van B-cellen, met waarden van >10 cellen/ μ l in maand 12, toenemend naar 87% van de patiënten in maand 18.

Klinische ervaring bij non-Hodgkin lymfoom en bij chronische lymfatische leukemie

Folliculair lymfoom

Monotherapie

Aanvangsbehandeling, eenmaal per week gedurende 4 weken

In het cruciale onderzoek kregen 166 patiënten met recidiverend of chemoresistent laaggradig of folliculair B-cel NHL 375 mg/m² MabThera als een intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende 4 weken. De totale respons frequentie (ORR) in de “intent-to-treat” (ITT) populatie was 48% (BI_{95%} 41% - 56%) waarvan 6% een complete respons (CR) en 42% een partiële respons (PR). Bij patiënten met een respons, was de geprojecteerde mediane tijd tot progressie (TTP) 13,0 maanden. In een subgroepanalyse was de ORR hoger bij patiënten met IWF B, C en D histologische subtypes in vergelijking met het IWF A subtype (58% vs. 12%), hoger bij patiënten bij wie de meest uitgebreide lesie kleiner was dan 5 cm versus patiënten bij wie de grootste diameter meer was dan 7 cm (53% vs. 38%) en hoger bij patiënten met een voor chemotherapie gevoelig recidief in vergelijking met patiënten met een chemotherapie resistent (gedefinieerd als een responsduur < 3 maanden) recidief (50% vs. 22%). De ORR was 78% bij patiënten die eerder waren behandeld met autologe beenmergtransplantatie (ABMT) versus 43% bij patiënten zonder ABMT. Noch leeftijd, geslacht, lymfoomgraad, initiële diagnose, aanwezigheid of afwezigheid van hoge tumorlast, normale of hoge LDH noch de aanwezigheid van extranodale ziekte beïnvloedden statistisch significant (Fisher's exact test) de respons op MabThera. Er werd een statistisch significante correlatie gezien tussen de respons frequentie en betrokkenheid van beenmerg. 40% van de patiënten met betrokkenheid van beenmerg reageerden vergeleken met 59% van de patiënten zonder betrokkenheid van beenmerg (p=0,0186). Deze bevinding werd niet ondersteund door een stapsgewijze logistische regressieanalyse waarbij de volgende factoren als prognostische factoren werden geïdentificeerd: histologisch type, bcl-2 positiviteit bij het begin van de behandeling, resistentie voor de laatste chemotherapie en hoge tumorlast.

Aanvangsbehandeling, eenmaal per week gedurende 8 weken

In een multicenter éénarmig onderzoek kregen 37 patiënten met recidiverend of chemoresistent laaggradig of folliculair B-cel NHL, 8 doses van 375 mg/m² MabThera middels een wekelijkse intraveneuze infusie. De ORR was 57% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 41% - 73%; CR 14%, PR 43%) met een geprojecteerde mediane TTP voor patiënten die reageren van 19,4 maanden (spreidingsgebied 5,3 tot 38,9 maanden).

Aanvangsbehandeling, een hoge tumorlast, eenmaal per week gedurende 4 weken

In de samengevoegde gegevens van drie onderzoeken kregen 39 patiënten met gerecidiveerd of chemoresistent laaggradig of folliculair B-cel NHL en een hoge tumorlast (enkelvoudige lesie ³ 10 cm in diameter), 4 doses van 375 mg/m² MabThera middels een wekelijkse intraveneuze infusie. De ORR

was 36% (BI₉₅ 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) met een mediane TTP voor patiënten die reageren van 9,6 maanden (spreidingsgebied 4,5 tot 26,8 maanden).

Herbehandeling, eenmaal per week gedurende 4 weken

In een multicenter éénarmig onderzoek werden 58 patiënten met recidiverend of chemoresistent laaggradig of folliculair B-cel NHL, die na een eerdere kuur met MabThera een objectieve klinische respons hadden bereikt, herbehandeld met 4 doses van 375 mg/m² MabThera middels een wekelijkse intraveneuze infusie. Drie van de patiënten hadden voor opname in het onderzoek twee kuren met MabThera ondergaan en in dit onderzoek werd aldus een derde kuur gegeven. Twee patiënten in het onderzoek werden tweemaal herbehandeld. Voor de 60 herbehandelingen in het onderzoek was de ORR 38% (BI₉₅ 26% - 51%; 10% CR, 28% PR) met een geprojecteerde mediane TTP voor patiënten die reageren van 17,8 maanden (spreidingsgebied 5,4 tot 26,6 maanden). Dit is gunstiger in vergelijking met de TTP bereikt na de eerste kuur met MabThera (12,4 maanden).

Aanvangsbehandeling in combinatie met chemotherapie

In een open-label gerandomiseerd onderzoek werd een totaal van 322 niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom gerandomiseerd om 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 of MabThera 375 mg/m² in combinatie met CVP (R-CVP) te ontvangen. MabThera werd toegediend op de eerste dag van iedere behandelingskuur. Een totaal van 321 patiënten (162 R-CVP, 159 CVP) kregen therapie 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 aandeel van de patiënten met een tumorrespons (CR, CRu, PR) was significant hoger (p < 0,0001 Chi-kwadraat test) 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 was 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): 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 onderzoeken waarbij MabThera toegepast werd in combinatie met chemotherapieregimes anders dan CVP (CHOP, MCP, CHVP/ Interferon- α) hebben ook significante verbeteringen aangetoond in mate van respons, tijdsafhankelijke parameters en ook in totale overleving. De belangrijkste resultaten van alle vier de onderzoeken zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4 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 rates – 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 onderzoeksgroepen 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.

Na 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 5). De resultaten van de primaire analyse werden bevestigd door langere follow-up (mediane observatietijd: 48 maanden), en zijn aan tabel 5 toegevoegd om de vergelijking tussen 25 en 48 maanden follow-up periode mogelijk te maken.

Een significant positief effect van onderhoudstherapie met MabThera werd ook waargenomen voor de secundaire eindpunten gebeurtenisvrije overleving (EFS), tijd tot de volgende anti-lymfoombehandeling (TNLT), tijd tot de volgende chemotherapie (TNCT) en totaal responspercentage (ORR) (tabel 5). De resultaten van de primaire analyse werden bevestigd door langere follow-up (mediane observatietijd: 48 maanden en 73 maanden), en zijn aan tabel 5 toegevoegd om de vergelijking tussen 25, 48 en 73 maanden follow-up periode mogelijk te maken.

Tabel 5 Onderhoudsfase: overzicht van de werkzaamheidsresultaten van MabThera vs. observatie na 73 maanden mediane observatietijd (vergeleken met de resultaten van primaire analyse gebaseerd op 25 maanden mediane observatietijd en een herziene analyse gebaseerd op 48 maanden observatietijd)

	Observatie n=513	MabThera n=505	Log-rank P waarde	Risicoreductie
Primaire werkzaamheid				
PFS (mediaan)	48,5 maanden [48,4 maanden] (NB)	NB [NB] (NB)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
Secundaire werkzaamheid				
EFS (mediaan)	48,4 maanden [47,6 maanden] (37,8 maanden)	NB [NB] (NB)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (mediaan)	NB [NB] (NB)	NB [NB] (NB)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (mediaan)	71,0 maanden [60,2 maanden] (NB)	NB [NB] (NB)	<0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (mediaan)	85,1 maanden [NB] (NB)	NB [NB] (NB)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
ORR*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 [#] [<0,0001 [#]] (<0,0001) [#]	OR=2,43 [OR=2,43] (OR=2,33)
Percentage volledige - (CR/CRu) *	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [<0,0001 [#]] (<0,0001) [#]	OR=2,34 [OR=2,34] (OR=2,21)

* Aan het eind van onderhoud/observatie; # p-waarden voor chi-squared test.

De hoofdwaarden komen overeen met een mediane observatietijd van 73 maanden, de schuingedrukte waarden tussen vierkante haken komen overeen met een mediane observatietijd van 48 maanden en waarden tussen haken komen overeen met 25 maanden mediane observatietijd (primaire analyse).

PFS: progressievrije overleving; EFS: gebeurtenisvrije overleving; OS: totale overleving; TNLT: tijd tot volgende anti-lymfoombehandeling; TNCT: tijd tot volgende chemotherapie; ORR: percentage totale response; NB: niet bereikt op het tijdstip van klinische cut-off; OR: odds ratio.

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 of refractair folliculair lymfoom in de eerste stap gerandomiseerd naar inductietherapie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon, n=231) of MabThera plus CHOP

(R-CHOP, n=234). De twee onderzoeksgroepen zijn 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 effectiviteitsanalyse had betrekking op alle patiënten die gerandomiseerd werden in 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 (tabel 6).

Tabel 6 Inductiefase: overzicht van de effectiviteitsresultaten van CHOP vs. R-CHOP (31 maanden mediane observatietijd)

	CHOP	R-CHOP	p-waarde	Risicoreductie ¹⁾
Primaire effectiviteit				
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: mate van totale respons; CR: volledige respons; PR: gedeeltelijke respons

Voor patiënten gerandomiseerd naar de onderhoudsbehandeling van het onderzoek bedroeg de mediane observatietijd 28 maanden vanaf de randomisatie naar onderhoudsbehandeling. 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 sterfte) in vergelijking met alleen observatie (p<0,0001 Log-rank test). De mediane PFS bedroeg 42,2 maanden in de arm met de MabThera als onderhoudsbehandeling in vergelijking met 14,3 maanden in de observatie-arm. Met behulp van de Cox regressie analyse was het risico op het ondergaan van ziekteprogressie of sterfte 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 7 Onderhoudsfase: overzicht van effectiviteitsresultaten van MabThera vs. observatie (28 maanden mediane observatietijd)

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

NR: 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 kwaliteit van respons op inductietherapie (CR of PR) (tabel 7). Onderhoudsbehandeling met MabThera verlengde significant de mediane PFS bij patiënten die respondeerden op CHOP inductietherapie (mediane PFS 37,5 maanden tegenover 11,6 maanden, $p < 0,0001$), als zowel bij patiënten die respondeerden 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-Hodgkin lymfoom

In een gerandomiseerd open onderzoek kregen in totaal 399 voorheen onbehandelde oudere patiënten (in de leeftijd van 60 tot 80 jaar) met diffuus grootcellig B-cel lymfoom 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 effectiviteitsanalyse omvatte alle gerandomiseerde patiënten (197 CHOP, 202 R-CHOP) en had een mediane “follow-up”-periode 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 effectiviteitsparameter waarbij de voorvallen waren dood, relaps of progressie van lymfoom of instelling van een nieuwe anti-lymfoom behandeling) ($p = 0,0001$). 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 complete responspercentage 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 respectievelijk. 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 humaan antimuis-antilichaam (HAMA), werd geen reactie hierop waargenomen. Bij 356 patiënten, die onderzocht werden op HACA, waren 1,1% (4 patiënten) positief.

Chronische lymfatische leukemie

In twee open-label gerandomiseerde onderzoeken, werden in totaal 817 niet eerder behandelde patiënten met CLL en 552 patiënten met recidiverende/refractaire CLL gerandomiseerd. Randomisatie was naar FC chemotherapie (fludarabine 25 mg/m², cyclofosfamide 250 mg/m², dag 1-3) elke 4 weken gedurende 6 cycli of MabThera in combinatie met FC (R-FC). MabThera werd toegediend in een dosering van 375 mg/m² tijdens de eerste cyclus een dag voorafgaand aan de chemotherapie. De toegediende dosering was 500 mg/m² op dag 1 van elke volgende behandelingscyclus. Patiënten werden geëxcludeerd uit het onderzoek bij recidiverende/refractaire CLL als zij eerder waren behandeld met monoclonale antilichamen of als zij refractair waren (gedefinieerd als het falen om een gedeeltelijke remissie te bereiken gedurende minstens 6 maanden) voor fludarabine of een nucleoside analoog. In totaal werden 810 patiënten (403 R-FC, 407 FC) voor het eerstelijnsonderzoek (tabel 8a en tabel 8b) en 552 patiënten (276 R-FC, 276 FC) voor het recidiverende/refractaire onderzoek (tabel 9) geanalyseerd op effectiviteit.

In het eerstelijnsonderzoek was de mediane PFS, na een mediane observatietijd van 48,1 maanden, 55 maanden in de R-FC-groep en 33 maanden in de FC-groep ($p < 0,0001$, log-rank test). De analyse van de totale overleving toonde een significant voordeel van de R-FC-behandeling ten opzichte van FC-chemotherapie alleen ($p = 0,0319$, log-rank test) (tabel 8a). Het voordeel, gemeten als PFS, werd consistent waargenomen in de meeste patiëntensubgroepen, geanalyseerd naar ziekterisico op baseline (d.w.z. Binet stadia A-C) (tabel 8b).

Tabel 8a Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie
Overzicht van effectiviteitsresultaten van MabThera plus FC vs. FC alleen –
48,1 maanden mediane observatietijd

Effectiviteitsparameter	Kaplan-Meier schatting van mediane tijd tot gebeurtenis (maanden)			Risico-reductie
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-rank p-waarde	
Progressievrije overleving (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Totale overleving	NR	NR	0,0319	27%
Gebeurtenisvrije overleving	31,3	51,8	<0,0001	44%
Response rate (CR, nPR, of PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.v.t.
CR rates	16,9%	36,0%	<0,0001	n.v.t.
Responduur*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Ziektevrije overleving (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tijd tot nieuwe behandeling	47,2	69,7	<0,0001	42%

Response rate en CR rates geanalyseerd met behulp van Chi-kwadraat test. NR: niet bereikt; n.v.t.: niet van toepassing

*: alleen van toepassing op patiënten die CR, nPR, PR bereiken;

**: alleen van toepassing op patiënten die CR bereiken

Tabel 8b Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie
Hazard ratio's van progressievrije overleving volgens Binet stadium (ITT) –
48,1 maanden mediane observatietijd

Progressievrije overleving (PFS)	Aantal patiënten		Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde (Wald test, niet aangepast)
	FC	R-FC		
Binet stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

BI: Betrouwbaarheidsinterval

In het recidiverende/refractaire onderzoek was de mediane progressievrije overleving (primaire eindpunt) 30,6 maanden in de R-FC groep en 20,6 maanden in de FC groep (p = 0,0002, Log-rank test). Het voordeel in termen van PFS werd waargenomen in bijna alle subgroepen van patiënten die geanalyseerd werden naar het ziekterisico op baseline. Een kleine maar niet significante verbetering in de totale overleving werd gemeld in de R-FC arm vergeleken met de FC-arm.

Tabel 9 **Behandeling van recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie – overzicht van werkzaamheidsresultaten voor MabThera plus FC vs. FC alleen (25,3 maanden mediane observatietijd)**

Werkzaamheidsparameter	Kaplan-Meier schatting van mediane tijd tot voorval (maanden)			Risico-reductie
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-rank p-waarde	
<i>Progressievrije overleving (PFS)</i>	20,6	30,6	0,0002	35%
<i>Totale overleving</i>	51,9	NR	0,2874	17%
<i>Gebeurtenisvrije overleving</i>	19,3	28,7	0,0002	36%
<i>Response rate (CR, nPR, of PR)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	n.v.t.
<i>CR rates</i>	13,0%	24,3%	0,0007	n.v.t.
<i>Responseduur *</i>	27,6	39,6	0,0252	31%
<i>Ziektevrije overleving (DFS)**</i>	42,2	39,6	0,8842	-6%
<i>Tijd tot nieuwe behandeling</i>	34,2	NR	0,0024	35%

Response rate en CR rates geanalyseerd met behulp van Chi-kwadraat test.

*: alleen van toepassing op patiënten die CR, nPR, PR bereiken; NR: niet bereikt; n.v.t.: niet van toepassing

**: alleen van toepassing op patiënten die CR bereiken;

Resultaten van andere ondersteunende onderzoeken waarin MabThera gebruikt werd in combinatie met andere chemotherapie regimes (waaronder CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine en cladribine) voor de behandeling van onbehandelde en/of recidiverende/refractaire CLL-patiënten, hebben eveneens hoge totale response rates aangetoond met voordeel in termen van PFS rates, zij het met bescheiden hogere toxiciteit (vooral myelotoxiciteit). Deze onderzoeken ondersteunen het gebruik van MabThera met iedere chemotherapie.

Gegevens van ongeveer 180 patiënten die eerder waren behandeld met MabThera lieten klinisch voordeel zien (waaronder CR) en ondersteunen herbehandeling met MabThera.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met MabThera in alle subgroepen van pediatrie patiënten met folliculaire lymfomen en chronische lymfocytische leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Klinische ervaring bij reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van MabThera bij het verlichten van de symptomen van reumatoïde artritis bij patiënten met een inadequate respons op TNF-blokkers werd aangetoond in een cruciale gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind multicenter onderzoek (Studie 1).

In Studie 1 werden 517 patiënten geëvalueerd die een inadequate respons of intolerantie hadden ondervonden bij één of meer TNF-blokkerende therapieën. Geschikte patiënten leden aan actieve reumatoïde, gediagnosticeerd volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR). MabThera werd toegediend door middel van twee intraveneuze infusies gescheiden door een interval van 15 dagen. Patiënten ontvingen 2 x 1000 mg intraveneuze infusies MabThera of placebo in combinatie met MTX. Alle patiënten ontvingen gelijktijdig 60 mg orale prednison op dag 2-7 en 30 mg op dag 8-14 na de eerste infusie. Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten dat een ACR20 respons bereikte in week 24. Patiënten werden na week 24 gevolgd voor het vaststellen van lange termijn eindpunten, waaronder de uitvoering van een radiografische bepaling na 56 en 104

weken. Gedurende deze periode heeft 81% van de patiënten uit de oorspronkelijke placebogroep MabThera ontvangen tussen week 24 en week 56 volgens een open label extensieonderzoek.

Onderzoeken met MabThera bij patiënten met vroege artritis (patiënten zonder voorafgaande methotrexaat behandeling en patiënten met een inadequate respons op methotrexaat, maar niet behandeld met TNF-alfa blokkers) hebben hun primaire eindpunt bereikt. MabThera is niet geïndiceerd bij deze patiënten, aangezien de veiligheidsgegevens over langdurige behandeling met MabThera niet voldoende zijn, met name betreffende het risico van de ontwikkeling van maligniteiten en PML.

Resultaten met betrekking tot ziekteactiviteit

MabThera in combinatie met methotrexaat verhoogde significant het aandeel patiënten dat ten minste 20% verbetering in ACR score bereikte vergeleken met patiënten behandeld met alleen methotrexaat (tabel 10). In alle ontwikkelingsonderzoeken was het gunstige effect van de behandeling vergelijkbaar in patiënten onafhankelijk van leeftijd, geslacht, lichaamsoppervlak, ras, aantal voorafgaande behandelingen of ziektestatus.

Klinisch en statistisch significante verbetering werd ook bemerkt bij alle individuele componenten van de ACR respons (aantallen gevoelige en opgezwollen gewrichten, algemene evaluatie van patiënt en arts, disability index scores (HAQ), pijnevaluatie en C-Reactieve Proteïne (mg/dl).

Tabel 10 Klinische respons resultaten op het primaire eindpunt bij Studie 1 (ITT populatie)

	Resultaten [†]	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Studie 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR Respons (Goed/Matig)	44 (22%)	193 (65%)***
	Gemiddelde verandering in DAS	-0,34	-1,83***

[†] Resultaat na 24 weken

Significant verschil ten opzichte van placebo + MTX bij het primaire eindpunt: ***p ≤ 0,0001

Patiënten die behandeld waren met MabThera in combinatie met methotrexaat hadden een significant grotere afname van disease activity score (DAS28) dan patiënten behandeld met alleen methotrexaat (tabel 9). Evenzo werd er een goede tot matige European League Against Rheumatism (EULAR) respons bereikt door significant méér patiënten die met MabThera en methotrexaat behandeld waren dan door patiënten die met alleen methotrexaat behandeld waren (tabel 10).

Radiografische respons

Structurele gewrichtsschade is radiografisch beoordeeld en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde Totale Sharp Score (mTSS) en bijbehorende componenten, de Erosion Score en de Joint Space Narrowing Score.

In Studie 1, uitgevoerd bij patiënten met een inadequate respons of een intolerantie voor een of meer TNF-blokkerende therapieën die MabThera toegediend kregen in combinatie met methotrexaat, is na 56 weken significant minder radiografische progressie waargenomen dan bij patiënten die aanvankelijk behandeld waren met MTX monotherapie. Van de patiënten die aanvankelijk alleen behandeld waren met MTX kreeg 81% MabThera toegediend of als noodbehandeling tussen week 16-24 of in het extensieonderzoek, voor week 56. Een groter aantal patiënten dat oorspronkelijk behandeld werd met MabThera/MTX had tevens geen erosieve progressie gedurende 56 weken (tabel 11).

Tabel 11 Radiografische resultaten na 1 jaar (mITT populatie)

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Gemiddelde Verandering vanaf de Basislijn:		
Gemodificeerde Total Sharp score	2,30	1,01*
Erosion Score	1,32	0,60*
Joint Space Narrowing Score	0,98	0,41**
Percentage patiënten dat geen radiografische verandering vertoonde	46%	53%, NS
Percentage patiënten dat geen erosieve verandering vertoonde	52%	60%, NS

150 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd werden naar placebo + MTX in Studie 1 hadden ten minste een kuur van RTX + MTX ontvangen na een jaar

* p < 0,05, ** p < 0,001, afkorting: NS, niet significant

Remming van de snelheid van progressie van gewrichtsschade is ook waargenomen op lange termijn. Radiografische analyse na 2 jaar in Studie 1 toonde bij patiënten die MabThera in combinatie met methotrexaat ontvingen, in vergelijking met methotrexaat alleen, zowel een significante vermindering van de progressie van gewrichtsschade als een significant hoger aantal patiënten zonder progressie van gewrichtsschade tijdens de periode van 2 jaar.

Fysieke functie en Quality of life resultaten

Significante afname van zowel de disability index (HAQ-DI) als de vermoeidheid (FACIT-Fatigue) scores werd waargenomen bij patiënten behandeld met MabThera vergeleken met patiënten behandeld met alleen methotrexaat. Het aandeel met MabThera behandelde patiënten dat een minimale klinisch relevante verbetering (MCID) in HAQ-DI (gedefinieerd als een individuele afname van totaalscore van > 0,22) was ook hoger dan bij patiënten die alleen methotrexaat ontvingen (tabel 12).

Een significante verbetering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd ook aangetoond, met een significante verbetering in zowel de fysieke (PHS) als mentale (MHS) gezondheidsdomeinen van het SF-36. Bovendien haalde een significant hoger aandeel patiënten MCID's voor deze scores (tabel 12).

Tabel 12 Fysieke functie en Quality of Life resultaten in week 24 uit Studie 1

Resultaten [†]	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Gemiddelde verandering in HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Gemiddelde verandering in FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Gemiddelde verandering in SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Gemiddelde verandering in SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

[†] Resultaat na 24 weken

Significant verschil met placebo bij het primair eindpunt: * p < 0,05, **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Werkzaamheid bij patiënten seropositief voor autoantilichamen (RF en/of anti-CCP)

Bij patiënten die seropositief waren voor reumatoïd factor (RF) en/of anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) en die behandeld werden met MabThera in combinatie met methotrexaat, werd een betere respons waargenomen ten opzichte van patiënten die voor beide negatief waren.

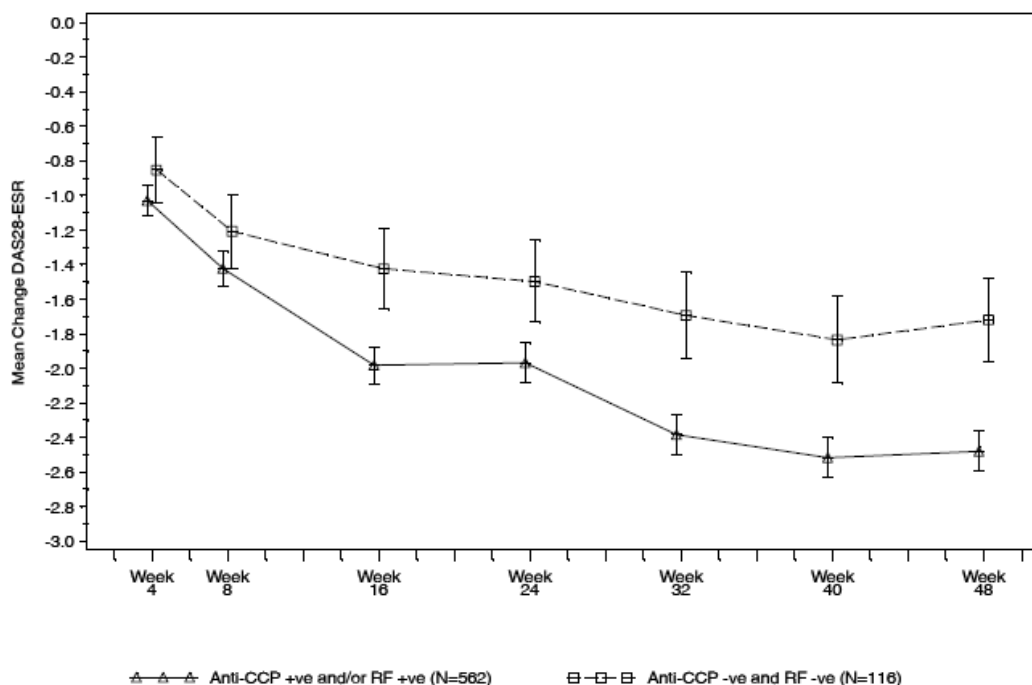
Resultaten voor werkzaamheid bij met MabThera behandelde patiënten werden geanalyseerd op basis van autoantilichaamstatus voor aanvang van de behandeling. In Week 24, hadden patiënten die bij aanvang seropositief waren voor RF en/of anti-CCP een significant verhoogd kans op het bereiken van een ACR20 en 50 respons in vergelijking met seronegatieve patiënten ($p=0,0312$ en $p=0,0096$) (tabel 13). Deze bevindingen werden gerepliceerd in Week 48, waarbij autoantilichaam seropositiviteit ook een verhoogde kans gaf op het bereiken van ACR70. In week 48 hadden seropositieve patiënten een 2-3 keer hogere kans op het bereiken van ACR responsen vergeleken met seronegatieve patiënten. Seropositieve patiënten toonden ook een significant grotere reductie in DAS28-ESR vergeleken met seronegatieve patiënten (figuur 1).

Tabel 13 Samenvatting van werkzaamheid ten opzichte van autoantilichaamstatus bij aanvang

	Week 24		Week 48	
	Seropositief (n=514)	Seronegatief (n=106)	Seropositief (n=506)	Seronegatief (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 Respons (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Gemiddelde verandering in DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Significantieniveaus waren gedefinieerd als * $p<0,05$, ** $p<0,001$, *** $p<0,0001$.

Figuur 1: Verandering vanaf de basislijn van DAS28-ESR volgens autoantilichaamstatus bij aanvang:

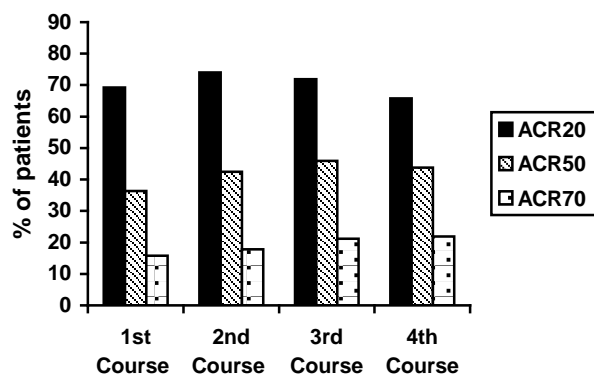


Langetermijn werkzaamheid bij meerdere kuren

Meerdere behandelingskuren met MabThera in combinatie met methotrexaat resulteerde in een aanhoudende verbetering van de klinische verschijnselen van RA, gemeten door ACR, DAS28-ESR en EULAR respons, die waargenomen werd bij alle onderzochte patiëntenpopulaties (figuur 2). Er was

een aanhoudende verbetering van zowel fysieke functie, gemeten als HAQ-DI score, als van het aandeel patiënten die een MCID voor HAQ-DI bereikte.

Figuur 2: ACR respons voor 4 behandelingskuren (24 weken na elke kuur (per patiënt, per visite)) bij patiënten met een inadequate respons op TNF-blokkers (n=146)



Klinische laboratorium evaluaties

Een totaal van 392/3095 (12,7%) van de patiënten met reumatoïde artritis testte positief voor HACA in klinische onderzoeken na therapie met MabThera. Het verschijnen van HACA hield geen verband met klinische verslechtering of met een verhoogd risico op reacties op volgende infusies bij deze patiënten. De aanwezigheid van HACA zou geassocieerd kunnen worden met een verergering van de infusiereacties of allergische reacties na de tweede infusie van de vervolgekuren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rituximab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met autoimmune artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

Klinische ervaring bij granulomatose met polyangiitis (ziekte van Wegener) en microscopische polyangiitis

In totaal werden er 197 patiënten van 15 jaar of ouder, met ernstige granulomatose met polyangiitis (75%) en microscopische polyangiitis (24%) geïnccludeerd en behandeld in een actief vergelijkend, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, non-inferioriteitsonderzoek.

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding 1:1 om dagelijks oraal cyclofosfamide (2 mg/kg/dag) gedurende 3-6 maanden of eenmaal per week MabThera (375 mg/m²) gedurende 4 weken te krijgen. Alle patiënten in de cyclofosfamide-arm kregen azathioprine als onderhoudstherapie tijdens de follow-up. Patiënten in beide armen kregen intraveneus (iv) een stootkuur van 1000 mg methylprednisolon (of een equivalente dosis van een andere glucocorticoïde) per dag, gedurende 1-3 dagen, gevolgd door oraal prednison (1 mg/kg/dag, met een maximum van 80 mg/dag). De prednison moest binnen 6 maanden na de start van de onderzoeksbehandeling zijn afgebouwd.

Het primaire eindmeetpunt was het bereiken van complete remissie na 6 maanden, gedefinieerd als een Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) van 0 en gestopt zijn met glucocorticoïde therapie. De vooraf vastgestelde marge voor non-inferioriteit van de behandeling was 20%. Het onderzoek liet non-inferioriteit zien van MabThera ten opzichte van cyclofosfamide voor wat betreft complete remissie (CR) na 6 maanden (tabel 14).

Werkzaamheid is waargenomen bij zowel nieuw-gediagnosticeerde patiënten als bij patiënten met een relaps (tabel 15).

Tabel 14 Percentage patiënten die na 6 maanden complete remissie bereikten ('intent-to-treat'-populatie*)

	MabThera (n = 99)	Cyclofosfamide (n = 98)	Vershil tussen de behandelingen (MabThera- Cyclofosfamide)
Percentage	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b BI (-3,2%, 24,3%) ^a
- BI = betrouwbaarheidsinterval. - * 'Worst-case'-imputatie ^a Non-inferioriteit is aangetoond, aangezien de ondergrens (- 3,2%) hoger was dan de vooraf vastgestelde marge voor non-inferioriteit (- 20%). ^b Het 95,1% betrouwbaarheidsniveau geeft een additionele 0,001 alpha weer om rekening te houden met een interimanalyse.			

Tabel 15 Complete remissie na 6 maanden op basis van ziektestatus

	MabThera	Cyclofosfamide	Vershil (BI 95%)
Alle patiënten	n=99	n=98	
Nieuw- gediagnosticeerd	n=48	n=48	
Relaps	n=51	n=50	
Complete remissie			
Alle patiënten	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2, 24,3)
Nieuw- gediagnosticeerd	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6, 15,3)
Relaps	66,7%	42,0%	24,7% (5,8, 43,6)

'Worst case' imputatie wordt toegepast voor patiënten met ontbrekende gegevens

Complete remissie na 12 en 18 maanden

In de MabThera-groep bereikte 48% van de patiënten complete remissie (CR) na 12 maanden en 39% van de patiënten bereikte CR na 18 maanden. Van de patiënten die met cyclofosfamide werden behandeld (gevolgd door azathioprine als onderhoud voor de complete remissie) bereikte 39% CR na 12 maanden en 33% van de patiënten bereikte CR na 18 maanden. Tussen maand 12 en maand 18 werden 8 gevallen van relaps waargenomen in de MabThera-groep vergeleken met 4 in de cyclofosfamide-groep.

Herbehandeling met MabThera

Vijftien, patiënten kregen, op basis van het oordeel van de onderzoeker een tweede kuur met MabThera voor de behandeling van een relaps van de ziekteactiviteit die zes tot 18 maanden na de eerste kuur met MabThera optrad. Deze beperkte data van het huidige onderzoek sluiten elke conclusie uit voor wat betreft de werkzaamheid van vervolgcuren van MabThera bij patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis.

Voortzetting van de immunosuppressieve behandeling kan bijzonder geschikt zijn bij patiënten met een risico op relaps (dat wil zeggen met een voorgeschiedenis van eerdere relaps en granulomatose met polyangiitis, of bij patiënten met reconstitutie van B-lymfocyten in aanvulling op PR3-ANCA bij monitoring). Wanneer remissie met MabThera is bereikt, kan een voortzetting van immunosuppressieve behandeling worden overwogen om een relaps te voorkomen. De werkzaamheid en veiligheid van MabThera bij onderhoudstherapie is niet vastgesteld.

Laboratoriumbepalingen

In totaal testten 23/99 (23%) van de met MabThera behandelde patiënten in het onderzoek positief voor HACA na 18 maanden. Geen van de 99 met MabThera behandelde patiënten was HACA-positief ten tijde van de screening. De klinische relevantie van HACA-formatie in met MabThera behandelde patiënten is onduidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Non-Hodgkin lymfoom

Gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse bij 298 NHL patiënten die één of meerdere infusies met MabThera monotherapie kregen of die MabThera in combinatie met CHOP therapie kregen (toegediende doseringen MabThera varieerden van 100 tot 500 mg/m²), zijn de kenmerkende populatieschattingen voor niet-specifieke klaring (CL₁), specifieke klaring (CL₂), die waarschijnlijk bijgedragen wordt door B-cellen of door de tumorlast, en het verdelingsvolume van het centrale compartiment (V₁) respectievelijk 0,14 l/dag, 0,59 l/dag, en 2,7 l. De geschatte mediane eind eliminatiehalfwaardetijd van MabThera was 22 dagen (variërend van 6,1 tot 52 dagen). Bij 161 patiënten die 375 mg/m² per intraveneuze infusie als 4 wekelijkse doseringen toegediend kregen, had het aantal CD19 positieve cellen en de grootte van de meetbare tumorlaesies bij aanvang een bijdrage aan een deel van de variabiliteit van de CL₂ van MabThera. Patiënten met meer CD19-positieve cellen of met grotere tumorlaesies hadden een hogere CL₂. Echter, na correctie voor het aantal CD19-positieve cellen en tumorlaesie restte er nog een grote component aan interindividuele variabiliteit voor CL₂. V₁ varieerde per lichaamsoppervlak (Body Surface Area, BSA) en CHOP therapie. Deze variabiliteit in V₁ (27,1% en 19,0%) veroorzaakt door respectievelijk de reikwijdte in de BSA (1,53 tot 2,32 m²) en gelijktijdige behandeling met CHOP, was erg klein. Leeftijd, geslacht, ras en WHO performance status hadden geen effect op de farmacokinetiek van MabThera. Deze analyse suggereert dat aanpassing van de dosering van MabThera op een van de onderzochte co-varianten naar verwachting geen zinvolle afname van de farmacokinetische variabiliteit van MabThera zal veroorzaken.

MabThera, toegediend per intraveneuze infusie in een dosering van 375 mg/m² met wekelijkse intervallen voor 4 doseringen bij 203 MabThera naïeve patiënten met NHL, leverde een gemiddelde C_{max} na de vierde infusie op van 486 µg/ml (variërend van 77,5 tot 996,6 µg/ml). Rituximab was waarneembaar in het serum van patiënten 3-6 maanden na het afronden van de laatste behandeling.

Na toediening van MabThera in een dosering van 375 mg/m² per intraveneuze infusie met wekelijkse intervallen voor 8 doseringen bij 37 patiënten met NHL, nam de gemiddelde C_{max} toe met iedere achtereenvolgende infusie, tot een gemiddelde van 243 µg/ml (variërend van 16-582 µg/ml) na de eerste infusie tot 550 µg/ml (variërend van 171-1177 µg/ml) na de achtste infusie.

Het farmacokinetisch profiel van MabThera toegediend als 6 infusies van 375 mg/m² in combinatie met 6 kuren CHOP chemotherapie was gelijk aan het profiel dat waargenomen werd voor MabThera monotherapie.

Chronische lymfatische leukemie

MabThera werd aan CLL-patiënten toegediend als een intraveneuze infusie met een dosering van 375 mg/m² bij de eerste cyclus, verhoogd tot 500 mg/m² per cyclus, voor 5 doses in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide. De gemiddelde C_{max} (N = 15) was 408 µg/ml (bereik, 97-764 µg/ml) na de vijfde 500 mg/m² infusie en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 32 dagen (bereik, 14-62 dagen).

Reumatoïde artritis

Na twee intraveneuze infusies met MabThera met een dosis van 1000 mg, twee weken uit elkaar, was de gemiddelde terminale halfwaardetijd 20,8 dagen (bereik 8,58 tot 35,9 dagen), de gemiddelde systemische klaring was 0,23 l/dag (bereik 0,091 tot 0,67 l/dag), en het gemiddelde steady-state

verdelingsvolume was 4,6 l (bereik 1,7 tot 7,51 l). Populatie-farmacokinetische analyse van dezelfde data leverden vergelijkbare gemiddelde waarden voor systemische klaring en halfwaardetijd, 0,26 l/dag en 20,4 dagen respectievelijk. Populatie-farmacokinetische analyse onthulde dat BSA en geslacht de meest significante covarianten waren om interindividuele variabiliteit van farmacokinetische parameters te verklaren. Na correctie voor BSA hadden mannelijke proefpersonen een groter distributievolume en een snellere klaring van vrouwelijke proefpersonen. De geslachtgerelateerde verschillen in farmacokinetiek worden niet als klinisch relevant beschouwd en een aanpassing van de dosis is niet nodig. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met lever- of nierbeschadiging.

De farmacokinetiek van rituximab werd beoordeeld na twee intraveneuze (IV) doses van 500 mg en 1000 mg op de dagen 1 en 15 in vier onderzoeken. In alle onderzoeken, was de farmacokinetiek van rituximab dosisproportioneel in het onderzochte beperkte doseringsbereik. De gemiddelde C_{max} waarden voor serumrituximab na de eerste infusie varieerde van 157 tot 171 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 500 mg en van 298 tot 341 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 1000 mg. Na de tweede infusie, varieerde de gemiddelde C_{max} van 183 tot 198 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 500 mg en van 355 tot 404 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 1000 mg. De gemiddelde terminale halfwaardetijd varieerde van 15 tot 16 dagen bij een dosis van 2 x 500 mg en van 17 tot 21 dagen bij een dosis van 2 x 1000 mg. Voor beide doseringen was de gemiddelde C_{max} 16 tot 19% hoger na de tweede infusie dan na de eerste infusie.

De farmacokinetiek van rituximab werd beoordeeld na twee intraveneuze doses van 500 mg en 1000 mg bij een tweede behandelingskuur. De gemiddelde C_{max} voor serumrituximab na de eerste infusie was 170 tot 175 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 500 mg en 317 tot 370 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 1000 mg. C_{max} na de tweede infusie was 207 $\mu\text{g/ml}$ bij een dosis van 2 x 500 mg en varieerde van 377 tot 386 $\mu\text{g/ml}$ bij de dosis van 2 x 1000 mg. De gemiddelde terminale halfwaardetijd na de tweede infusie van de tweede kuur was 19 dagen bij een dosis van 2 x 500 mg en varieerde van 21 tot 22 dagen bij een dosis van 2 x 1000 mg. FK parameters voor rituximab waren vergelijkbaar voor de twee behandelingskuren.

De farmacokinetische parameters in de populatie die inadequaat reageerde op anti-TNF, die hetzelfde doseringsschema volgde (2 x 1000 mg, intraveneus, twee weken uit elkaar), waren vergelijkbaar, met een gemiddelde maximale serumconcentratie van 369 $\mu\text{g/ml}$ en een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 19,2 dagen.

Granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis

Gebaseerd op de farmacokinetische analyse van de populatie met data van 97 patiënten met granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis die eenmaal per week 375 mg/m^2 MabThera kregen gedurende 4 weken, was de geschatte mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd 23 dagen (spreiding 9 tot 49 dagen). De gemiddelde klaring en het gemiddelde distributievolume van rituximab waren respectievelijk 0,313 l/dag (spreiding 0,116 tot 0,726 l/dag) en 4,50 l (spreiding 2,25 tot 7,39 l). De PK-parameters van rituximab voor deze patiënten lijken overeen te komen met hetgeen is waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis.

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 incubatiedagen 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 lange termijn dieronderzoeken uitgevoerd om de potentiële carcinogeniteit van rituximab vast te stellen.

Specifieke onderzoeken om het effect van rituximab 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen MabThera en polyvinylchloride of polyethyleen zakken of infusiesets.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

De bereide infusieoplossing van MabThera is fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C en vervolgens 12 uur bij kamertemperatuur.

Uit microbiologisch oogpunt dient de bereide infusieoplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C). Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een helder type I glazen injectieflacon met butyl rubber stopper met 500 mg rituximab in 50 ml. Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

MabThera is beschikbaar in steriele, niet pyrogene injectieflacons voor eenmalig gebruik zonder conserveermiddel.

Neem aseptisch de benodigde hoeveelheid MabThera en verdun het tot de berekende concentratie van 1 tot 4 mg/ml in een infusiezak met steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% D-glucose in water. Om de oplossing te mengen: keer de zak voorzichtig om ter voorkoming van schuimvorming. De nodige voorzorg moet in acht worden genomen om de steriliteit van de oplossing te waarborgen. Omdat het geneesmiddel geen enkel antimicrobieel conserveermiddel of bacteriostatisch middelen bevat, moet een aseptische techniek in acht worden genomen. Parenterale geneesmiddelen dienen visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring vóór de toediening.

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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/067/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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 mei 2014

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