

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

MabThera 1600 mg oplossing voor subcutane injectie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml bevat 120 mg rituximab.

Elke injectieflacon bevat 1600 mg/13,4 ml rituximab.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

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

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### 4.1 Therapeutische indicaties

MabThera is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL). 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.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Premedicatie met glucocorticoïden moet worden overwogen wanneer MabThera niet in combinatie wordt gegeven met een chemotherapie.

### Dosering

De aanbevolen dosis van de subcutane formulering van MabThera voor gebruik bij volwassen patiënten is een subcutane injectie met een vaste dosis van 1600 mg, onafhankelijk van het lichaamsoppervlak van de patiënt.

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

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

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

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

De subcutane formulering van MabThera is niet bedoeld voor intraveneuze toediening en mag alleen gegeven worden door middel van een subcutane injectie. De 1600 mg-sterkte is uitsluitend bedoeld voor subcutaan gebruik bij CLL.

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 verlaging van het risico op tumorlysisyndroom. Bij CLL-patiënten bij wie het lymfocyten aantal  $> 25 \times 10^9/l$  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 infusiereacties en/of "cytokine release syndrome".

De aanbevolen dosering van MabThera in combinatie met chemotherapie voor eerder onbehandelde en recidiverende/refractaire patiënten is: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak van de intraveneuze formulering van MabThera toegediend op dag 0 van de eerste behandelingscyclus gevolgd door een vaste dosis van 1600 mg MabThera subcutane formulering per cyclus, toegediend op dag 1 van elke volgende cyclus (6 cycli in totaal). De chemotherapie moet gegeven worden na infusie van MabThera.

### Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

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

### Speciale populaties

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Ouderen*

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

### Wijze van toediening

#### *Subcutane injecties*

De MabThera 1600 mg subcutane formulering mag alleen als subcutane injectie worden toegediend, gedurende ongeveer 7 minuten. De hypodermale injectienaald moet onmiddellijk voorafgaand aan de toediening aan de injectiespuit worden bevestigd, om het eventueel verstopt raken van de naald te voorkomen.

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

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

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

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

#### *Toediening van de intraveneuze infusie*

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

### 4.3 Contra-indicaties

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

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Ernstig immuungecompromitteerde patiënten.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

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

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

#### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

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

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

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

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

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

#### Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Hartaandoeningen

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

#### Hematologische toxiciteiten

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

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

#### Infecties

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

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

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

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

#### Immunisatie

De veiligheid van de immunisatie met levende virale vaccins, volgend op de behandeling met MabThera, is niet onderzocht bij NHL- en CLL-patiënten en vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen. Patiënten behandeld met MabThera kunnen niet-levende vaccinaties krijgen, maar de responspercentages met niet-levende vaccins kunnen verminderd zijn. In een niet-gerandomiseerd onderzoek hadden patiënten met recidiverend laaggradig NHL die de intraveneuze infusie van MabThera als monotherapie kregen in vergelijking met gezonde, onbehandelde controlepersonen een lager responspercentage op vaccinaties met 'tetanus recall antigen' (16% vs. 81%) en Keyhole Limpet Hemocyanine (KLH)-neoantigen (4% vs. 69%) indien beoordeeld als een > tweevoudige verhoging van de antilichaam titer). 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 pneumoniae*, influenza A, bof, rubella, varicella) bleven bestaan gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling met MabThera.

#### Huidreacties

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

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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.

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

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

#### Zwangerschap

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

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

#### Borstvoeding

De beperkte gegevens over de uitscheiding van rituximab in de moedermelk wijzen op zeer lage melkspiegels (relatieve zuigelingendosis minder dan 0,4%). Weinig gevallen van follow-up van zuigelingen die borstvoeding kregen, beschrijven een normale groei en ontwikkeling tot 1,5 jaar. Aangezien deze gegevens beperkt zijn en de langetermijneffecten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen onbekend blijven, wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met rituximab en bij voorkeur ook niet gedurende 12 maanden volgend op behandeling met rituximab.

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### 4.8 Bijwerkingen

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

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het ontwikkelingsprogramma was het veiligheidsprofiel van de subcutane formulering van MabThera vergelijkbaar met dat van de intraveneuze formulering met uitzondering van lokale cutane reacties.  
Lokale cutane reacties, waaronder reacties op de injectieplaats, kwamen zeer vaak voor bij patiënten die de subcutane formulering van MabThera ontvingen. In het fase 3 SABRINA-onderzoek (BO22334) werden lokale cutane reacties gemeld bij tot 20% van de patiënten die de subcutane formulering van MabThera ontvingen. De vaakst voorkomende lokale cutane reacties in de MabThera subcutane arm waren erytheem op de injectieplaats (13%), pijn op de injectieplaats (7%), en oedeem op de injectieplaats (4%). Bijwerkingen die werden waargenomen na de subcutane toediening waren licht of matig ernstig, afgezien van één patiënt die een lokale graad 3 cutane reactie (huiduitslag op de injectieplaats) heeft gemeld na de eerste subcutane toediening van MabThera (2<sup>e</sup> cyclus). Lokale cutane reacties van elke graad in de MabThera subcutane arm kwamen het vaakst voor gedurende de eerste subcutane cyclus (2<sup>e</sup> cyclus), gevolgd door de tweede, en de incidentie nam af met daaropvolgende injecties. Vergelijkbare bijwerkingen werden waargenomen in het CLL SAWYER-onderzoek (BO25341) en werden gemeld bij tot wel 42% van de patiënten in de MabThera subcutane arm. De vaakst voorkomende lokale cutane reacties waren erytheem op de injectieplaats (26%), pijn op de injectieplaats (16%) en zwelling op de injectieplaats (5%). Twee patiënten in het SAWYER-onderzoek kregen een graad 3 lokale cutane reactie (erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats).

#### Bijwerkingen gemeld bij het gebruik van de subcutane formulering van MabThera

Het risico op acute toedieningsgerelateerde reacties geassocieerd met de subcutane formulering van MabThera is beoordeeld in drie klinische onderzoeken: SparkThera en SABRINA (de twee NHL-onderzoeken) en SAWYER (het CLL-onderzoek). Tijdens SABRINA werden ernstige toedieningsgerelateerde reacties (graad  $\geq 3$ ) gemeld bij twee patiënten (2%) na toediening van de subcutane formulering van MabThera. Deze bijwerkingen waren graad 3 huiduitslag op de injectieplaats en droge mond.

In SparkThera werden geen ernstige toedieningsgerelateerde reacties gemeld. Tijdens het SAWYER-onderzoek (BO25341) werden ernstige toedieningsgerelateerde reacties (graad  $\geq 3$ ) gemeld bij vier patiënten (5%) na toediening van de subcutane formulering van MabThera. Deze bijwerkingen waren graad 4 trombocytopenie en graad 3 angst, erytheem op de injectieplaats en urticaria.

#### Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van de intraveneuze formulering van MabThera

##### Ervaring bij non-Hodgkinlymfom en chronische lymfatische leukemie

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

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

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

De meest frequent gemelde of waargenomen ernstige bijwerkingen waren:

- Infusiegerelateerde reacties (inclusief "cytokine release syndrome", tumorlyssyndroom), zie rubriek 4.4.
- Infecties, zie rubriek 4.4.
- Cardiovasculaire aandoeningen, zie rubriek 4.4.

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

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

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

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Bacteriële infecties, virale infecties, *bronchitis	Sepsis, *pneumonie, *febriële infectie, *herpes zoster, *luchtweginfectie, schimmelinfectie, infecties van onbekende oorsprong, *acute bronchitis, *sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		Ernstige virale infecties <sup>2</sup>		
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	Neutropenie, leukopenie, *febriële neutropenie, *trombocytopenie	Anemie, *pancytopenie, *granulocytopenie	Stollingsstoornissen, aplastische anemie, hemolytische anemie, lymfadenopathie		Tijdelijke verhoging van serum-IgM-spiegels <sup>3</sup>	Late neutropenie <sup>3</sup>
<b>Immuun-systeem-aandoeningen</b>	Infusie-gerelateerde reacties <sup>4</sup> , angio-oedeem	Overgevoeligheid		Anafylaxie	Tumorlysis-syndroom, 'cytokine-release syndrome' <sup>4</sup> , serumziekte,	Infusie-gerelateerde acute reversibele trombocytopenie <sup>4</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hyperglykemie, gewichtsafname, perifeer oedeem, gezichtsoedeem, LDH-toename, hypocalciëmie				
<b>Psychische stoornissen</b>			Depressie, nervositeit			
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Paresthesie, hypoesthesie, agitatie, slapeloosheid, vasodilatatie, duizeligheid, angst	Dysgeusie		Perifere neuropathie, zenuwverlamming in het gezicht <sup>5</sup>	Craniale neuropathie, verlies van overige zintuiglijke waarnemingen <sup>5</sup>
<b>Oogaandoeningen</b>		Stoornis van de traanproductie, conjunctivitis			Ernstig verlies van gezichtsvermogen <sup>5</sup>	
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>		Tinnitus, oorpijn				Gehoorverlies <sup>5</sup>
<b>Hartaandoeningen</b>		*Myocardinfarct <sup>4</sup> en <sup>6</sup> , aritmie, *atriale fibrillatie, tachycardie, *hartaandoeningen	+ Linkerventrikelfalen, *supraventriculaire tachycardie, *ventriculaire tachycardie, *angina, *myocardiale ischemie, bradycardie	Ernstige hartaandoeningen <sup>4</sup> en <sup>6</sup>	Hartfalen <sup>4</sup> en <sup>6</sup>	
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>		Hypertensie, orthostatische hypotensie, hypotensie			Vasculitis (voornamelijk cutaan), leukocyto-clastische vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Bronchospasme <sup>4</sup> , respiratoire aandoening, pijn op de borst, dyspneu, toegenomen hoest, rinitis	Astma, bronchiolitis obliterans, long aandoening, hypoxie	Interstitiële longziekte <sup>7</sup>	Respiratoir falen <sup>4</sup>	Longinfiltraten,

<b>Maagdarm-stelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid	Braken, diarree, buikpijn, dysfagie, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, anorexia, keelirritatie	Opgezette buik		Gastro-intestinale perforatie <sup>7</sup>
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	Pruritus, uitslag, +alopecia	Urticaria, zweten, nachtelijk zweten, +huidafwijking			Ernstige bulleuze huidreacties, stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom) <sup>7</sup>
<b>Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Hypertonie, myalgie, artralgie, rugpijn, nekpijn, pijn			
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>					Nierfalen <sup>4</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen</b>	Koorts, rillingen, asthenie, hoofdpijn	Tumorpijn, blozen/rood worden, malaise, koudesyndroom, +vermoeidheid, +rillingen, +multi-orgaan falen <sup>4</sup>	Pijn op de infusieplaats		
<b>Onderzoeken</b>	Verlaagde IgG spiegels				

Voor iedere term is de frequentie vastgesteld op basis van reacties van alle graden (van licht tot ernstig), behalve voor de termen aangegeven met "+". Hierbij is de frequentie vastgesteld op basis van alleen ernstige ( $\geq$  graad 3 NCI common toxicity criteria) reacties. Alleen de hoogst waargenomen frequentie in de onderzoeken is vermeld.

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

<sup>2</sup> zie ook rubriek Infecties hieronder

<sup>3</sup> zie ook rubriek Hematologische bijwerkingen hieronder

<sup>4</sup> zie ook rubriek Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties hieronder. Zelden fatale gevallen gemeld.

<sup>5</sup> klachten en verschijnselen van craniale neuropathie. Trad op verschillende momenten op tot aan een aantal maanden na beëindiging van behandeling met MabThera.

<sup>6</sup> met name waargenomen bij patiënten met eerdere hartaandoening en/of cardiotoxische chemotherapie en was meestal geassocieerd met infusiegerelateerde reacties

<sup>7</sup> 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, sensorische stoornis, koorts.

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Infecties

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

Zowel lokale candida-infecties als herpes zoster werd met een hogere incidentie gemeld in de MabThera-groep van de gerandomiseerde onderzoeken. Ernstige infecties werden gemeld bij ongeveer 4% van de patiënten die met MabThera-monotherapie werden behandeld. Hogere frequenties van infecties in het algemeen, inclusief graad 3- of 4-infecties, werden gezien tijdens MabThera-onderhoudstherapie tot 2 jaar, in vergelijking met de observatiegroep. Cumulatieve toxiciteit in termen van infecties is niet gemeld gedurende een behandelingsperiode van 2 jaar. Andere ernstige virale infecties, nieuw, na reactivatie of exacerbatie, waarvan sommige fataal, zijn gemeld bij MabThera-behandeling. De meerderheid van de patiënten had MabThera ontvangen in combinatie met chemotherapie of als onderdeel van een hematopoëtische stamceltransplantatie. Voorbeelden van deze ernstige virale infecties zijn infecties veroorzaakt door een herpes virus (cytomegalovirus, varicellazostervirus en herpes simplexvirus), 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 versus 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 deze waren gewoonlijk licht en reversibel. Ernstige (graad 3/4) neutropenie werd gemeld bij 4,2%, anemie bij 1,1% en trombocytopenie bij 1,7% van de patiënten. Gedurende MabThera-onderhoudsbehandeling van maximaal 2 jaar werd een hogere incidentie gemeld van leukopenie (5% vs. 2%, graad 3/4) en neutropenie (10% vs. 4%, graad 3/4) in vergelijking met de observatiegroep. De incidentie van trombocytopenie was laag (<1%, graad 3/4) en er was geen verschil tussen de behandelarmen. In onderzoeken met MabThera in combinatie met chemotherapie werden tijdens de behandelingskuur graad 3/4 leukopenie (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), graad 3/4 en neutropenie (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% bij eerder onbehandelde CLL) en graad 3/4 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 parasitaire aandoeningen in vergelijking met patiënten behandeld met alleen chemotherapie. Onderzoeken met de intraveneuze formulering van MabThera bij patiënten met eerder onbehandelde en recidiverende/refractaire CLL hebben aangetoond dat neutropenie persisteerde bij tot wel 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 vóór 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-eerstelijnsonderzoek, 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 bij 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 na initiële behandeling, wat geassocieerd zou kunnen worden met hyperviscositeit en gerelateerde symptomen. De tijdelijke IgM-verhoging daalde binnen 4 maanden gewoonlijk weer naar ten minste baseline-niveau.

### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

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

### *Ademhalingssysteem*

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

### *Neurologische aandoeningen*

Gedurende de behandelperiode (inductiebehandelingsfase bestaande uit ten hoogste acht kuren R-CHOP) kregen vier patiënten (2%) behandeld met R-CHOP, allen met cardiovasculaire risicofactoren, trombo-embolische cerebrovasculaire accidenten gedurende de eerste behandelingskuur. Er was geen verschil in de incidentie van andere trombo-embolische voorvallen tussen de behandelingsgroepen. Daar staat tegenover dat drie patiënten (1,5%) in de CHOP-groep cerebrovasculaire voorvallen hadden die allemaal voorkwamen tijdens de follow-up periode. Bij CLL was de totale incidentie van graad 3 of 4 zenuwstelselaandoeningen laag, zowel in het eerstelijnsonderzoek (4% R-FC, 4% FC) als in het recidiverende/refractaire onderzoek (3% R-FC, 3% FC).

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

### *Gastro-intestinale bijwerkingen*

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

### *IgG-spiegels*

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

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

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

### *Patiënt subpopulaties – MabThera-monotherapie*

Ouderen (≥ 65 jaar):

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

Een hoge tumorlast

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

Herbehandeling:

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

### *Patiënt subpopulaties – MabThera combinatietherapie*

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

### *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 (zie hieronder voor details).

## België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galilleelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
-----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring uit klinische onderzoeken bij mensen met doses hoger dan de goedgekeurde dosis van de intraveneuze formulering van MabThera. De hoogste dosis die tot op heden bij mensen getest is, is 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), onderzocht in een dosis-escalatieonderzoek bij patiënten met chronische lymfatische leukemie. Geen additionele signalen betreffende veiligheid zijn geïdentificeerd.

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC02

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

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

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

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

De aantallen perifere B-cellen daalden beneden de normaalwaarden na voltooiing van de eerste dosis MabThera. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische maligniteiten begon herstel van het aantal B-cellen binnen 6 maanden na de start van de behandeling. Doorgaans keerde het aantal B-cellen terug naar normale waarden binnen 12 maanden na voltooiing van de therapie, alhoewel dit bij sommige patiënten langer kan duren (tot een mediane hersteltijd van 23 maanden na inductietherapie). Bij patiënten met reumatoïde artritis werd onmiddellijke depletie van B-cellen in het perifere bloed waargenomen na twee infusies met 1000 mg MabThera gescheiden door een interval van 14 dagen. Hoeveelheden B-cellen in het perifere bloed begonnen toe te nemen vanaf week 24 en aanwijzingen voor repopulatie werden waargenomen in de meerderheid van de patiënten tegen week 40, ongeacht of MabThera als monotherapie werd toegediend of in combinatie met methotrexaat.

Klinische ervaring met de subcutane formulering van MabThera bij chronische lymfatische leukemie

Een tweedelig fase Ib, multi-centrum, gerandomiseerd, open-label onderzoek (SAWYER BO25341) met parallele groepen is uitgevoerd bij patiënten met eerder onbehandelde CLL om non-inferioriteit van het farmacokinetische profiel te onderzoeken, samen met de veiligheid en werkzaamheid van de subcutane formulering van MabThera in combinatie met chemotherapie.

Het doel van het eerste deel was om de subcutane dosis MabThera vast te stellen die resulteerde in vergelijkbare  $C_{dal}$ -spiegels van de subcutane formulering van MabThera als van de intraveneuze formulering van MabThera. Er werden in totaal 64 patiënten met CLL geïncludeerd op enig moment vóór cyclus 5 tijdens hun behandeling met de intraveneuze formulering van MabThera in combinatie met chemotherapie. De dosering van 1600 mg van de subcutane formulering van MabThera werd geselecteerd voor deel 2 van het onderzoek.

Het doel van het tweede deel was om de non-inferioriteit van geobserveerde  $C_{dal}$ -spiegels tussen de geselecteerde subcutane dosering van MabThera en de referentiedosis van de intraveneuze formulering van MabThera vast te stellen. Er werden in totaal 176 patiënten met CLL gerandomiseerd naar de volgende twee behandelingsgroepen:

- Subcutane formulering van MabThera (n=88): eerste cyclus met 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera intraveneuze formulering in combinatie met chemotherapie plus daaropvolgende cycli (2-6) met 1600 mg MabThera subcutane formulering in combinatie met chemotherapie.
- Intraveneuze formulering van MabThera (n=88): eerste cyclus met 375 mg/m<sup>2</sup> MabThera intraveneuze formulering in combinatie met chemotherapie gevolgd door tot 5 cycli met 500 mg/m<sup>2</sup> MabThera intraveneuze formulering in combinatie met chemotherapie.

De responspercentages voor de analyse van 176 patiënten in het tweede deel van SAWYER zijn weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten van SAWYER (BO25341) ('Intention-to-treat'-populatie)**

		Fase 2 n=176	
		Rituximab intraveneuze formulering (n=88)	Rituximab subcutane formulering (n=88)
ORR <sup>a</sup>	Puntschatting	80,7% (n=71)	85,2% (n=75)
	95% BI	[70,9%, 88,3%]	[76,1%, 91,9%]
CRR <sup>a</sup>	Puntschatting	31,8% (n=28)	27,3% (n=24)
	95% BI	[22,3%, 42,6%]	[18,3%, 37,8%]
PFS <sup>b</sup>	Percentage met PFS event	42,0% (n=37)	34,1% (n=30)
	95% BI	0,76 [0,47%, 1,23%]	

ORR – Overall Response Rate (totaal responspercentage)

CRR – Complete Response Rate (percentage complete respons)

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

<sup>a</sup> – bij 3 maanden follow-up bezoek (fase 2)

<sup>b</sup> – ten tijde van de uiteindelijke analyse (mediane follow-up van 53 maanden)

De resultaten bevestigen in het algemeen dat 1600 mg MabThera subcutane formulering een vergelijkbare verhouding tussen baten en risico's heeft als 500 mg/m<sup>2</sup> MabThera intraveneuze formulering.

#### Immunogeniciteit

Gegevens uit het ontwikkelingsprogramma van de subcutane formulering van MabThera tonen aan dat de vorming van anti-rituximab-antilichamen na subcutane toediening vergelijkbaar is met wat is waargenomen na intraveneuze toediening. In het SAWYER-onderzoek (BO25341) was de incidentie van anti-rituximab-antilichamen die door de behandeling waren geïnduceerd/versterkt, vergelijkbaar in de twee behandelarmen: 15% in de intraveneuze groep versus 12% in de subcutane groep. De incidentie van anti-rHuPH20-antilichamen die door de behandeling waren geïnduceerd/versterkt en uitsluitend werden gemeten bij patiënten in de subcutane arm, was 12%. Geen van de patiënten die positief testten voor de anti-rHuPH20-antilichamen testte positief voor neutraliserende antilichamen.

De klinische relevantie van het ontwikkelen van anti-rituximab- of anti-rHuPH20-antilichamen na behandeling met de subcutane formulering van MabThera is niet bekend. Er was geen duidelijke invloed van de aanwezigheid van anti-rituximab-antilichamen of anti-rHuPH20-antilichamen op de veiligheid, werkzaamheid of PK van MabThera.

#### Klinische ervaring met MabThera concentraat voor oplossing voor infusie bij chronische lymfatische leukemie

In twee open-label gerandomiseerde onderzoeken werden in totaal 817 niet eerder behandelde patiënten en 552 patiënten met recidiverende/refractaire CLL gerandomiseerd naar FC chemotherapie (fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosfamide 250 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> tijdens de eerste cyclus een dag voorafgaand aan de chemotherapie. De toegediende dosering was 500 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke volgende behandelingscyclus. Patiënten werden geëxcludeerd uit het onderzoek bij recidiverende/refractaire CLL als zij eerder waren behandeld met monoklonale antilichamen of als zij refractair waren (gedefinieerd als het niet bereiken van een gedeeltelijke remissie gedurende minstens 6 maanden) voor fludarabine of een nucleoside analoog. In totaal werden 810 patiënten (403 R-FC, 407 FC) voor het eerstelijns-onderzoek (tabel 2a en tabel 2b) en 552 patiënten (276 R-FC, 276 FC) voor het recidiverende/refractaire onderzoek (tabel 3) geanalyseerd op werkzaamheid.

In het eerstelijns-onderzoek 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 2a). Het voordeel gemeten als PFS werd consistent waargenomen in de meeste patiëntensubgroepen, geanalyseerd naar ziekterisico bij baseline (d.w.z. Binet stadia A-C) (tabel 2b).

**Tabel 2a Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie**  
**Overzicht van werkzaamheidsresultaten van MabThera plus FC vs. FC alleen – 48,1 maanden mediane observatietijd**

Werkzaamheidsparameter	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%
Responspercentage (CR, nPR, of PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.v.t.
CR percentage	16,9%	36,0%	<0,0001	n.v.t.
Responsduur*	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%

Responsepercentage en CR procedure 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 2b 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 (primair 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 bij baseline. Een kleine maar niet significante verbetering in de totale overleving werd gemeld in de R-FC-arm vergeleken met de FC-arm.

Er zijn geen PK of klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met recidiverende of refractaire ziekte.

**Tabel 3 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)			Risicoreductie
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	Log-rank p-waarde	
Progressievrije overleving (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Totale overleving	51,9	NR	0,2874	17%
Gebeurtenisvrije overleving	19,3	28,7	0,0002	36%
Responsepercentage (CR, nPR, of PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.v.t.
CR percentages	13,0%	24,3%	0,0007	n.v.t.
Responseduur *	27,6	39,6	0,0252	31%
Ziektevrije overleving (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tijd tot nieuwe behandeling	34,2	NR	0,0024	35%

*Responsepercentage en CR percentage 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 chemotherapieken (waaronder CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine en cladribine) voor de behandeling van eerder onbehandelde en/of recidiverende/refractaire CLL-patiënten, hebben eveneens hoge totale responspercentages aangetoond met voordeel in termen van PFS percentages, zij het met bescheiden hogere toxiciteit (vooral myelotoxiciteit). Deze onderzoeken ondersteunen het gebruik van MabThera met iedere chemotherapie.

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

#### Pediatrische patiënten

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Een vaste dosis van 1600 mg van de subcutane formulering van MabThera werd gedurende 5 kuren subcutaan toegediend met intervallen van 4 weken, volgend op de eerste kuur van de intraveneuze formulering van MabThera bij eerder onbehandelde CLL-patiënten in combinatie met chemotherapie (fludarabine en cyclofosfamide (FC). De  $C_{max}$  van MabThera in serum bij kuur 6 was lager in de subcutane groep dan in de intraveneuze groep, met geometrisch gemiddelde (CV%) waarden van 202 (36,1)  $\mu\text{g/ml}$  en 280 (24,6)  $\mu\text{g/ml}$  met een resulterende geometrische gemiddelde ratio ( $C_{max, SC}/C_{max, IV}$ ) van 0,719 (90% BI: 0,653; 0,792). De geometrische gemiddelde  $t_{max}$  in de arm met MabThera subcutaan was ongeveer 3 dagen vergeleken met de  $t_{max}$  die op of rond het einde van de infusie van de intraveneuze formulering ligt. De geometrisch gemiddelde  $C_{dal}$  (CV%)-waarden bij de 5<sup>e</sup> kuur (pre-dosering van kuur 6) waren hoger in de subcutane MabThera-arm dan in de intraveneuze MabThera-arm, respectievelijk 97,5  $\mu\text{g/ml}$  (42,6) versus 61,5  $\mu\text{g/ml}$  (63,9) met een daaruit volgende aangepaste geometrisch gemiddelde ratio [90% BI] van 1,53 [1,27-1,85]. Tevens waren de geometrisch gemiddelde AUC (CV%)-waarden bij de 6<sup>e</sup> kuur hoger in de subcutane groep dan in de intraveneuze groep; respectievelijk 4088  $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$  (34,2) versus 3630  $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$  (32,8) met een daaruit volgende aangepaste geometrisch gemiddelde ratio [90% BI] van 1,10 [0,98-1,24]. Gebaseerd op een popPK-analyse van het BO254341-onderzoek (SAWYER) werd de absolute biologische beschikbaarheid geschat op 68,4%.

### Distributie/eliminatie

De geschatte halfwaardetijd van de 1600 mg subcutane MabThera-formulering is 30 dagen, de geschatte klaring is 0,22 l/dag en het distributievolume van het centrale compartiment is 4,65 l.

### Speciale populaties

Zoals typerend voor monoklonale antilichamen, zijn rituximab PK-parameters afhankelijk van het lichaamsoppervlak. Alle klaring- en volumeparameters namen toe met het lichaamsoppervlak. Tevens was het centrale volume licht verlaagd (9%) bij vrouwen vergeleken bij mannen. Absorptieparameters voor de subcutane formulering daalden bij een toenemende BMI. Conditionele simulaties die het effect van alle lichaamsgroottes op de rituximabblootstelling samenvatten, lieten zien dat terwijl vaste subcutane doseringen leiden tot grotere verschillen in blootstelling ( $C_{dal}$  en  $AUC_T$ ) tussen patiënten met kleine en grote lichaamsgroottes vergeleken met de intraveneuze dosering die voor lichaamsgewicht wordt aangepast, de vaste subcutane doseringen wel de  $C_{dal}$  en  $AUC_T$ -waarden in stand kunnen houden voor alle lichaamsgroottes tot niveaus die niet lager zijn dan de niveaus bereikt met intraveneuze dosering, zodat dezelfde doelverzadiging wordt bereikt als bij intraveneuze toediening. Bij proefpersonen van > 90 kg waren de  $C_{dal}$ -waarden voor de intraveneuze en subcutane behandelingen gelijk. Bij patiënten die 60-90 kg en < 60 kg wogen, waren de gemiddelde  $C_{dal}$ -waarden na intraveneuze dosering respectievelijk ongeveer 16% en 34% lager vergeleken met de subcutane behandeling. Tevens waren de  $C_{dal}$ -waarden van de patiënten in de hoge lichaamsoppervlak-tertiel vergelijkbaar voor intraveneuze en subcutane kuren. Patiënten in de middelste en lagere lichaamsoppervlak-tertielen hadden  $C_{dal}$ -waarden van ongeveer 12% en 26% lager vergeleken met de subcutane kuur.

Naast de afhankelijkheid van lichaamsgrootte was de tijdsafhankelijke klaring hoger bij patiënten met een grotere tumor bij baseline, wat consistent is met target-gemedieerde klaring. Hogere tijdsafhankelijke klaring bij patiënten met een grotere ziektelast zou leiden tot lagere initiële blootstelling en langere tijd die nodig is om dezelfde blootstelling te bewerkstelligen in patiënten met een lagere ziektelast.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

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

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

## 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon  
3 jaar

### Na eerste opening

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

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

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Voor de bewaarcondities na opening, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacon met butylrubber stopper met aluminium sluiting en een blauwe plastic "flip-off" kap, met daarin 1600 mg/13,4 ml rituximab.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

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

EU/1/98/067/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 1998  
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2008

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 augustus 2021

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