



Opas terveydenhuollon ammattilaisille

Tärkeää tietoa MabThera[®]-hoidosta

Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille

- keskeistä MabThera-hoitoon liittyvää turvallisuustietoa potilaille kerrottavaksi*

*Muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin

Riskienhallintamateriaali (EU RMP v 19.2), versio 4
Hyväksytty Fimeassa 16.5.2019

Tietoja tästä oppaasta

Tässä oppaassa kerrotaan lyhyesti MabThera-valmistetta koskevista tärkeistä turvallisuustiedoista, kun sitä käytetään muiden kuin onkologisten sairauksien hoitoon.

Tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille avuksi hoidon turvallisuutta koskevien keskeisten tietojen kertomiseen MabThera-hoitoa saaville potilaille.

Opas ei sisällä kaikkia valmistetta koskevia tietoja. Aina ennen MabThera-hoidon määräämistä, käyttökuntoon saattamista tai antoa potilaalle on syytä tutustua valmisteyhteenvetoon.

MabTheran käyttöaiheet:

- **Vaikea aktiivinen nivelreuma:** aikuispotilaiden vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun muilla tautiprosessia hidastavilla reumalääkkeillä (DMARD), joihin on sisältynyt yksi tai useampi tuumorinekroositekijän (TNF) estäjä, ei ole saatu riittävää hoitovastetta, tai potilas ei siedä niitä. MabThera annetaan tähän käyttöaiheeseen yhdessä metotreksaatin kanssa.
- **Vaikea aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti (GPA eli Wegenerin granulomatoosi) tai mikroskooppinen polyangiitti (MPA):** aikuispotilaiden vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) (aiemmin Wegenerin granulomatoosi) tai mikroskooppisen polyangiitin (MPA) hoitoon. MabThera annetaan tähän käyttöaiheeseen yhdessä glukokortikoidien kanssa.
- **Tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris):** MabThera on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon.

MabThera nivelreuman hoitoon

MabTheran on yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä osoitettu vähentävän nivelvaurion etenemistä (röntgenkuvista mitattuna) ja parantavan fyysistä toimintakykyä. MabTheran teho ja turvallisuus osoitettiin satunnaistetussa, kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma. Rakenteellinen nivelvaurio mitattiin röntgenkuvauksen avulla ja ilmaistiin modifioidun Sharpin kokonaispistearvon ja sen komponenttien (eroosiota ja nivelraon kaventumista kuvaavien pisteiden) muutoksena.

MabThera granulomatoottisen polyangiitin (Wegenerin granulomatoosin) tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon

MabTheran teho ja turvallisuus granulomatoottisen polyangiitin ja mikroskooppisen polyangiitin hoitoon on osoitettu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa aktiivisella aineella kontrolloidussa faasin II/III tutkimuksessa, johon otettiin vaikeasteista, aktiivista granulomatoottista polyangiittia (Wegenerin granulomatoosia) tai mikroskooppista polyangiittia sairastavia potilaita. Tutkimuksen tavoite oli selvittää, onko MabThera yhdistettynä glukokortikoideihin yhtä tehokas standardihoidon kanssa täydellisen remission saavuttamisen suhteen.

Täydelliseksi remissioksi määriteltiin, että kuuden kuukauden hoidon jälkeen tautiaktiivisuus oli 0 mitattuna Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) -pisteillä, ja lisäksi potilaan glukokortikoidihoito oli lopetettu.

MabThera tavallisen pemfiguksen (pemphigus vulgaris) hoitoon

MabTheran teho ja turvallisuus tavallisen pemfiguksen hoitoon on osoitettu satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joilla oli äskettäin diagnosoitu, aiemmin hoitamaton keskivaikea tai vaikea pemfigus. Tutkimuksessa verrattiin rituksimabin ja matala-annoksisen, lyhytkestoisien prednisonin yhdistelmähoidon hyötyä pitkäkestoiseen, standardiannoksella annettuun prednisonihoitoon.

Täydellinen remissio määriteltiin täydellisen epiteelin muodostumisena ilman uusia ja/tai vakiintuneita leesioita kuukautena 24 ilman prednisonihoitoa vähintään kahteen kuukauteen.

MabThera-hoidon aikana tai sen jälkeen

Potilaille pitää kertoa MabThera-hoidon mahdollisista hyödyistä ja riskeistä.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti MabThera-hoidon aikana hoitopaikassa, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.

MabThera-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt infektioiden tai progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riski.

Kaikille MabThera-hoitoa saaville nivelreumapotilaille, granulomatoottista polyangiittia, mikroskooppista polyangiittia

tai tavallista pemfigusta sairastaville potilaille on annettava MabThera-potilaskortti jokaisen infuusion yhteydessä. Potilaskortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka liittyvät infektioiden, mukaan lukien progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), mahdollisesti kohonneeseen riskiin.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Tietoja PML:stä

PML on harvinainen, etenevä, demyelinisoiva keskushermosto-sairaus, joka voi johtaa vaikea-asteiseen toimintakyvyn heikkenemiseen tai potilaan kuolemaan¹. PML:n aiheuttaa JC (John Cunningham) -viruksen aktivoituminen. JC-virus on polyoomavirus, jota on elimistössä piilevänä 70 %:lla terveistä aikuisista¹. JC-virus aiheuttaa PML:n tyypillisesti vain immuunipuutteisille potilaille². Piilevän infektion aktivoitumiseen johtavia tekijöitä ei tunneta täysin.

MabThera ja PML muissa kuin onkologisissa sairauksissa

Varmistettu PML on raportoitu maailmanlaajuisesti pienellä joukolla MabTheraa muiden kuin onkologisten sairauksien hoitoon saaneita potilaita, ja osa tapauksista johti potilaan kuolemaan. Potilaat olivat saaneet lisäksi muuta immunosuppressiivista hoitoa ennen MabThera-hoitoa tai sen aikana. Suurin osa PML-tapauksista todettiin ensimmäisen vuoden kuluessa potilaan viimeisestä MabThera-infusiosta, mutta potilaita pitää seurata kaksi vuotta hoidon jälkeen.

On epäselvää, miten MabThera vaikuttaa PML:n kehittymiseen, mutta näyttö viittaa siihen, että joillekin MabThera-hoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä PML-infektio.

Mitä potilaalle pitää kertoa

- Joillekin MabThera-hoitoa nivelreuman, granulomatoottisen polyangiitin (Wegenerin granulomatoosin) tai mikroskooppisen polyangiitin hoitoon saaneille potilaille on kehittynyt vakava aivojen infektio, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), joka on joissakin tapauksissa johtanut potilaan kuolemaan.
- Kunkin infuusion yhteydessä potilaalle annettavan MabThera-potilaskortin on oltava aina potilaan mukana.
- Potilasta hoitavalle henkilölle tai läheisille pitää kertoa, millaisia oireita pitää tarkkailla.

- **Potilasta on kehoitettava ottamaan heti yhteyttä hoitohenkilökuntaan, jos hänellä jokin seuraavista PML-infektioon viittaavista oireista:**
 - sekavuutta, muistamattomuutta tai ajattelun vaikeutta
 - tasapainovaikeuksia tai kävely- tai puhutavan muutoksia
 - kehon toispuoleinen voimattomuus tai voimien heikkeneminen
 - näön sumeneminen tai näkökyvyn häviäminen.

Potilaan seuranta

Seuraa potilaita MabThera-hoidon aikana ja kahden vuoden ajan hoidon jälkeen kaikkien uusien tai pahenevien PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. Tarkkaile erityisesti sellaisia oireita ja merkkejä, joita potilas ei ehkä itse havaitse, kuten kognitiiviset, neurologiset ja psykiatriset oireet.

Arvioi potilaan oireita pikaisesti sen selvittämiseksi, viittaavatko ne neurologiseen toimintahäiriöön tai viittaavatko ne PML:ään.

PML:ää epäiltäessä

Keskeytä MabThera-hoito, kunnes PML on poissuljettu.

Diagnoosin varmistamiseksi suositellaan neurologin konsultaatiota ja lisätutkimuksia, kuten MRI-kuvausta (mieluummin varjoaineella tehtynä), likvor-näytettä JC-viruksen DNA:ta varten ja toistuvia neurologisia arviointeja.

Todettu PML

MabThera-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunipuutteisilla PML-potilailla on havaittu immuunijärjestelmän toipumisen jälkeen tilanteen vakaantumista tai kohentumista.

On epäselvää, voivatko PML:n varhainen havaitseminen ja MabThera-hoidon keskeyttäminen johtaa MabThera-hoitoa saaneiden potilaiden tilanteen samankaltaiseen vakaantumiseen tai kohentumiseen.

Infektiot

Kehota potilasta ottamaan heti yhteyttä hoitohenkilökuntaan, jos hänellä on seuraavia mahdollisen infektion oireita:

- kuumetta
- pitkittyvää yskää
- painon laskua
- kipua ilman selvää syytä
- yleistä sairaudentunnetta, väsymystä tai voimattomuutta

- kirvelevää kipua virtsaamisen yhteydessä.

Jos potilas ilmoittaa MabThera-hoidon jälkeen infektion oireista, potilas on viipymättä tutkittava ja hoidettava asianmukaisesti. Potilas on tutkittava uudelleen mahdollisen infektoriskin varalta ennen seuraavia MabThera-hoitokertoja, kuten kerrotaan kohdissa ”**Älä anna MabTheraa, jos**” sekä ”**Ennen MabThera-hoidon antamista noudata erityistä varovaisuutta jos**”.

Älä anna MabTheraa, jos

- potilas on allerginen rituksimabille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- potilas on allerginen hiiren proteiineille
- potilaalla on aktiivinen vaikea infektio, kuten tuberkuloosi, sepsis, hepatiitti tai jokin opportunisti-infektio
- potilas on vaikea-asteisesti immuunipuutteinen, esim. CD4- tai CD8-tasot ovat hyvin matalat.

Ennen MabThera-hoidon antamista noudata erityistä varovaisuutta jos

- potilaalla on infektion oireita, kuten kuumetta, yskää, päänsärkyä tai hän tuntee itsensä yleisesti sairaaksi
- potilaalla on aktiivinen infektio tai hän saa hoitoa infektiin
- potilaalla on aiemmin ollut toistuvia, kroonisia tai vaikea-asteisia infektoita
- potilaalla on tai on joskus ollut virushepatiitti tai jokin muu maksasairaus
- potilas käyttää tai on joskus käyttänyt immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai immuno-suppressiivisia lääkkeitä
- potilas käyttää parhaillaan tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä (apteekista, valintamyymälöistä tai terveystuotteista saatavat itsehoitotuotteet mukaan lukien)
- potilas on äskettäin saanut rokotuksen tai hänelle on suunnitteilla jonkin rokotuksen antaminen
- potilas käyttää verenpainelääkkeitä
- potilas on raskaana, yrittää tulla raskaaksi tai imettää
- potilaalla on sydänsairaus tai hän on saanut sydäntoksisista solunsalpaajahoitoa
- potilaalla on hengitysongelmia
- potilaalla on perussairaus, jonka vuoksi hän saattaa olla vielä alttiimpi saamaan jonkin vakavan infektion (esim. hypogammaglobulinemia).

Haittavaikutusten raportoiminen

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle:

Verkkosivusto: **www.fimea.fi**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

tai

Rochen paikallisen lääketurvayksikköön: puhelin: 010 554 500
(24 h) tai sähköposti: **finland.laaketurva@roche.com**.

Lisätietoja

Lue valmisteyhtenveto ennen MabTheran määräämistä, käyttökuntoon saattamista tai antamista.

Lisätiedot: Roche Oy, puh. 010 554 500 tai **www.roche.fi**.

Viitteet

1. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199:837–846.
2. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D & Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116–2128.

Tärkeitä turvallisuustietoja

MabThera (rituksimabi) nivelreumassa, granulomatoottisessa polyangiitissa, mikroskooppisessa polyangiitissa tai tavallisessa pemfiguksessa: tutustu valmisteyhtenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.

Käyttöaiheet

MabThera on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa aikuispotilaiden vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun muilla tautiprosessia hidastavilla reumalääkkeillä (DMARD), joihin on sisällynyt yksi tai useampi tuumorinekrositekijän (TNF) estäjä, ei ole saatu riittävää hoitovastetta, tai potilas ei siedä niitä. MabTheran on osoitettu yhdessä metotreksaatin kanssa vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

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

MabThera on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean tavallisen pemfiguksen hoitoon.

Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai hiiren proteiineille. Aktiivinen vaikea infektio. Vaikeasti immuunipuutteiset potilaat. Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV) tai vaikea, kontrolloimaton sydänsairaus.

Käyttöön liittyvät varotoimet

MabTheran käyttöön voi liittyä PML:n kohonnut riski. Potilaita on säännöllisin väliajoin seurattava kaikkien uusien tai pahenevien, mahdollisesti PML:ään viittaavien neurologisten oireiden ja merkkien varalta. *Infuusioon liittyvät reaktiot:* Hypotensiota saattaa esiintyä, verenpainelääkityksestä pidättäytymistä on harkittava. Varovaisuutta noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut jokin sydänsairaus. *Infektiot:* Vakavia infektioita, myös kuolemantapauksia, saattaa esiintyä hoidon aikana. Ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen ja/tai vaikea infektio tai vaikea immuunipuutos. Varovaisuutta noudatettava potilailla, joilla on uusiutuvia tai kroonisia infektioita. Immunoglobuliinitasojen määrittämistä suositellaan ennen MabThera-hoidon aloittamista. *Ihoreaktiot:* Vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää, jotka toisinaan johtivat potilaan kuolemaan, on raportoitu. Tällaisen reaktion ilmaantuessa hoito on lopetettava. *Rokotukset:* Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei suositella potilaille, joita hoidetaan MabTheralla tai joilla on matala perifeerinen B-solumäärä. *Samanaikainen/ myöhemmin annettu DMARD-lääkitys:* Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että kliinisesti merkittävien infektioiden määrä pysyy muuttumattomana. *Maligniteetit:* Rajallista kokemusta käytöstä nivelreumaa sairastavilla potilailla, mahdollista riskiä kiinteiden kasvainten muodostumiselle ei voida poissulkea.

Yhteisvaikutukset

Vain rajallisesti tietoa saatavilla. MabTheran ja muiden antireumaattisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (metotreksaattia lukuun ottamatta).

Raskaus ja imetus

Potilas ei saa tulla raskaaksi tai imettää hoidon aikana ja 12 kuukautta sen päätyttyä.

Haittavaikutukset

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista on esitetty valmisteyhteenvedossa. *Hyvin yleisiä* haittavaikutuksia ovat infuusioon liittyvät reaktiot (hypertensio, pahoinvointi, ihottuma, kuume, kutina, urtikaria, kurkun ärsytys, kuumat aallot, hypotensio, nuha, vilunväristykset, takykardia, uupumus, suun ja nielun kipu, perifeerinen ödeema, eryteema). Muita hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat hengitysteiden tulehdus, virtsatietulehdukset, päänsärky. *Yleisiä:* keuhkoputkentulehdus, sivuontelotulehdus, mahasuolitulehdus, jalkasilsa, hyperkolesterolemia, parestesia, migreeni, huimaus, iskias, alopesia, masennus, ahdistuneisuus, dyspepsia, ripuli, gastroesofageaalinen refluksi, suun haavauma, ylävatsakipu, nivelsärky/lihaskipu, nivelrikko, bursiitti. *Melko harvinaisia:* infuusioon liittyvät reaktiot (yleistynyt ödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, kurkunpään turvotus, angioödeema, yleistynyt kutina, anafylaksi, anafylaksin kaltainen reaktio). *Hyvin harvinaisia:* PML, B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen, seerumitaudin kaltaiset reaktiot. Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens–Johnsonin oireyhtymä.

Roche Oy
PL 12, 02180 Espoo
010 554 5000
www.roche.fi