

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Rituximab.

Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG1, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 263,2 mg Natrium pro 50 ml Durchstechflasche, entsprechend 13,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Truxima wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet:

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Truxima ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt.

Eine Truxima-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.

Truxima ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

Truxima ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusum großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid,

Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Truxima ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich Truxima behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit Truxima in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Rheumatoide Arthritis

Truxima in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Es konnte gezeigt werden, dass Truxima in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Truxima in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenerische Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Pemphigus vulgaris

Truxima ist zur Behandlung von Patienten mit mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris (PV) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Infusionen von Truxima sollen nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Es müssen Bedingungen vorliegen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation und Arzneimittel zur Prophylaxe

Vor jeder Anwendung von Truxima sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden.

Eine Prämedikation mit Glucocorticoiden sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Truxima nicht in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer chronischen lymphatischen Leukämie verabreicht wird, die ein Glucocorticoid enthält.

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird bei Patienten mit einer CLL 48 Stunden vor Behandlungsbeginn eine

Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation und die Gabe von Urikostatika empfohlen. Bei Patienten mit einer CLL, die eine Lymphozytenzahl von > 25 × 10⁹/l aufweisen, wird die intravenöse Gabe von 100 mg Prednison/Prednisolon kurz vor der Infusion von Truxima empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern.

Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu verringern, sollten Patienten mit rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenerische Granulomatose) oder mikroskopischer Polyangiitis während der Krankheitsremission oder Pemphigus vulgaris eine intravenöse Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor der Infusion von Truxima beendet sein muss.

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenerische Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis wird empfohlen, vor der ersten Infusion von Truxima, Methylprednisolon intravenös über einen Zeitraum von 1 bis 3 Tagen in einer Dosierung von 1.000 mg pro Tag zu verabreichen (die letzte Dosis Methylprednisolon kann am selben Tag wie die erste Infusion von Truxima verabreicht werden). Danach soll während und nach der 4-wöchigen Induktionstherapie mit Truxima orales Prednison 1 mg/kg/Tag verabreicht werden (nicht mehr als 80 mg/Tag; je nach klinischer Notwendigkeit so schnell wie möglich ausschleichen).

Bei Patienten mit GPA/MPA oder PV wird während und nach der Behandlung mit Truxima, falls erforderlich, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie gemäß lokalen klinischen Empfehlungen empfohlen.

Dosierung

Non-Hodgkin-Lymphom

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Kombinationstherapie

Für eine Induktionstherapie mit Truxima in Kombination mit einer Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosierung von Truxima 375 mg/m² Körperoberfläche pro Zyklus über bis zu acht Zyklen sowohl für eine Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom als auch bei Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären NHL.

Truxima soll am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus nach der intravenösen Gabe der Glucocorticoid-Komponente der Chemotherapie, falls zutreffend, verabreicht werden.

Erhaltungstherapie

- Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom

Die empfohlene Dosierung von Truxima in der Erhaltungstherapie beträgt bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, 375 mg/m² Körperoberfläche einmal alle zwei Monate (Beginn 2 Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren (insgesamt 12 Infusionen).

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Die empfohlene Dosierung von Truxima in der Erhaltungstherapie beträgt für Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, 375 mg/m² Körperoberfläche einmal alle drei Monate (Beginn 3 Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren (insgesamt 8 Infusionen).

Monotherapie

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Für eine Induktionstherapie mit Truxima als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben, 375 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen.

Für Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom, die auf eine vorangegangene Behandlung mit Truxima als Monotherapie angesprochen haben, beträgt die empfohlene Dosierung von Truxima als Monotherapie bei Wiederaufnahme der Behandlung 375 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Truxima sollte in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 375 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus, über acht Zyklen, nach der intravenösen Infusion der Glucocorticoid-Komponente der CHOP-Therapie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truxima bei der Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms wurde nicht in Kombination mit anderen Chemotherapien untersucht.

Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Truxima wird nicht empfohlen. Wenn Truxima in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, sollten für die Chemotherapeutika die üblichen Dosisreduktionen angewendet werden.

Chronische lymphatische Leukämie

Die empfohlene Dosierung von Truxima in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl für nicht vorbehandelte als auch für rezidivierende/refraktäre Patienten beträgt 375 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht am Tag 0 des ersten Chemotherapiezyklus, gefolgt von einer Dosierung von 500 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 jedes nachfolgenden Chemotherapiezyklus über insgesamt sechs Zyklen. Die Chemotherapie sollte nach der Infusion von Truxima erfolgen.

Rheumatoide Arthritis

Patienten, die mit Truxima behandelt werden, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten.

Ein Behandlungszyklus mit Truxima besteht aus zwei intravenösen Infusionen zu je 1.000 mg. Die empfohlene Dosierung von Truxima beträgt 1.000 mg mittels intravenöser Infusion, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 1.000 mg zwei Wochen später.

Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Rest-Krankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt.

Die zur Verfügung stehenden Daten lassen darauf schließen, dass ein klinisches Ansprechen in der Regel innerhalb von 16–24 Wochen nach einem ersten Behandlungszyklus erreicht wird. Bei Patienten, die während dieses Zeitraums keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte eine Fortführung der Behandlung sorgfältig überdacht werden.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Patienten, die mit Truxima behandelt werden, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten.

Induktion einer Remission

Die empfohlene Dosierung von Truxima zur Induktion einer Remissionstherapie von Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis beträgt 375 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen).

Erhaltungstherapie

Nach Induktion einer Remission mit Truxima darf eine Erhaltungstherapie frühestens 16 Wochen nach der letzten Infusion von Truxima eingeleitet werden.

Nach Induktion einer Remission mit anderen Standard-Immunsuppressiva sollte eine Erhaltungstherapie mit Truxima innerhalb von 4 Wochen nach der Krankheitsremission eingeleitet werden.

Zwei intravenöse Infusionen von je 500 mg Truxima sollten im Abstand von zwei Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 500 mg alle 6 Monate. Die Patienten sollten Truxima nach Erreichen einer Remission (Fehlen klinischer Anzeichen und Symptome) über eine Dauer von mindestens 24 Monaten erhalten. Bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufweisen, sollten die Ärzte eine längere Dauer der Erhaltungstherapie mit Truxima von bis zu 5 Jahren in Erwägung ziehen.

Pemphigus vulgaris

Patienten, die mit Truxima behandelt werden, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten.

Die empfohlene Dosierung von Truxima zur Behandlung eines Pemphigus vulgaris beträgt 1.000 mg mittels intravenöser Infusion, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 1.000 mg zwei Wochen später, in Kombination mit einem ausschleichenden Glucocorticoidzyklus.

Erhaltungstherapie

Eine intravenöse Erhaltungsinfusion zu 500 mg ist in den Monaten 12 und 18 zu verabreichen und anschließend, wenn auf Basis einer klinischen Bewertung nötig, alle 6 Monate.

Behandlung von Rückfällen

Für den Fall eines Rückfalls können Patienten 1.000 mg intravenös erhalten. Das medizinische Fachpersonal sollte auf Basis einer klinischen Bewertung auch in Erwägung ziehen, die Glucocorticoid-Dosis des Patienten wieder aufzunehmen oder zu erhöhen.

Nachfolgende Infusionen dürfen frühestens 16 Wochen nach der vorhergehenden Infusion verabreicht werden.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truxima bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die zubereitete Lösung von Truxima sollte mittels separatem Zugang als intravenöse Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen eines beginnenden Zytokin-Freisetzungssyndroms zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Anzeichen von schweren Nebenwirkungen entwickeln, insbesondere schwere Dyspnoe, Bronchospasmus oder Hypoxie, ist die Infusion sofort zu unterbrechen. Anschließend sind Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom auf Anzeichen eines Tumorlysesyndroms u. a. durch geeignete Labortests sowie im Hinblick auf eine pulmonale Infiltration mit einer Röntgenaufnahme des Thorax zu untersuchen. Bei allen Patienten darf mit der Infusion erst dann erneut begonnen werden, wenn alle Symptome vollständig verschwunden sind und die Laborwerte und Röntgenbefunde wieder im Normbereich sind. Zu diesem Zeitpunkt kann die Infusion zu Beginn mit nicht mehr als der Hälfte der vorherigen Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden. Wenn die gleichen schweren Nebenwirkungen erneut auftreten, ist die Entscheidung über einen Abbruch der Behandlung von Fall zu Fall sorgfältig zu treffen.

Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) sprechen normalerweise auf eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit an. Die Infusionsgeschwindigkeit kann bei Besserung der Symptomatik wieder erhöht werden.

Erste Infusion

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 50 mg/h; sie kann nach den ersten 30 Minuten stufenweise alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden.

Weitere Infusionen

Alle Anwendungsgebiete

Weitere Infusionen von Truxima können mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h begonnen werden, die im weiteren Verlauf in Abständen von 30 Minuten um 100 mg/h bis auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden kann.

Gültig nur für rheumatoide Arthritis

Alternatives, schnelleres Infusionsschema für nachfolgende Infusionen

Falls bei Patienten nach Erhalt der ersten oder einer weiteren Infusion mit einer Dosis von 1.000 mg Truxima nach dem Standardinfusionsschema keine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftrat, können die zweite und alle weiteren Infusionen in derselben Konzentration wie die zuvor erhaltenen Infusionen erfolgen (4 mg/ml in einem Volumen von 250 ml). Die Infusion wird mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 250 mg/h über die ersten 30 Minuten verabreicht und dann für die folgenden 90 Minuten auf 600 mg/h gesteigert. Wenn die schnellere Infusion gut vertragen wird, kann dieses Schema für weitere Infusionen verwendet werden.

Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich Arrhythmien oder schwerwiegenden Infusionsreaktionen nach einer vorangegangenen Therapie mit Biologika oder nach Gabe von Rituximab in der Vorgeschichte, sollten keine schnellere Infusion erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopischer Polyangiitis und Pemphigus vulgaris

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Sonstige Bestandteile: Dieses Arzneimittel enthält 11,5 mmol (oder 263,2 mg) Natrium je 50 ml Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Alle Patienten, die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis, der mikroskopischen Polyangiitis oder des Pemphigus vulgaris Rituximab erhalten, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten. Der Pass enthält für den Patienten wichtige Sicherheitsinformationen bezüglich eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos einschließlich progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML).

Fälle von PML mit tödlichem Ausgang wurden sehr selten nach der Anwendung von Rituximab berichtet. Die Patienten müssen in regelmäßigen Abständen auf jegliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten, überwacht werden. Wenn der Verdacht auf eine PML besteht, ist die weitere Anwendung von Rituximab einzustellen, bis eine PML ausgeschlossen worden ist. Der behandelnde Arzt soll den Patienten untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und falls ja, ob diese Symptome möglicherweise eine PML andeuten können. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen sollte ein Neurologe konsultiert werden.

Wenn irgendwelche Zweifel bestehen, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer vorzugsweise Kontrast-verstärkten MRT-Untersuchung, eines Liquortests auf DNA des JC-Virus, und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen in Betracht zu ziehen.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome). Den Patienten sollte empfohlen werden, ihren Partner oder ihre Pflegeperson über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient nicht bemerkt.

Wenn der Patient eine PML entwickelt, muss die Anwendung von Rituximab dauerhaft eingestellt werden.

Nach Wiederherstellung des Immunsystems bei immungeschwächten Patienten mit PML wurde eine Stabilisierung oder ein besserer Behandlungserfolg beobachtet. Es bleibt unbekannt, ob durch die frühzeitige Erkennung einer PML und die Beendigung der Behandlung mit Rituximab eine ähnliche Stabilisierung oder ein verbesserter Verlauf erreicht werden kann.

Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Anwendung von Rituximab ist mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden, die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen können. Es kann sein, dass

sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom klinisch nicht von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen unterscheiden lässt.

Diese Reaktionen schließen Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom, anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen ein und werden nachfolgend beschrieben.

Schwere infusionsbedingte Reaktionen mit tödlichem Ausgang wurden während der Markteinführung der intravenösen Darreichungsform von Rituximab berichtet. Diese traten zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach Beginn der ersten intravenösen Infusion von Rituximab auf. Die Reaktionen sind gekennzeichnet durch pulmonale Ereignisse und schlossen in manchen Fällen eine schnelle Tumorlyse und Merkmale des Tumorlysesyndroms ein, zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Hypotonie, Urtikaria, Angioödem und andere Symptome (siehe Abschnitt 4.8).

Das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom ist gekennzeichnet durch schwere Dyspnoe, die häufig von Bronchospasmus und Hypoxie zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödem begleitet wird. Dieses Syndrom kann mit einigen Merkmalen des Tumorlysesyndroms wie Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, akutem Nierenversagen, erhöhten Laktatdehydrogenase(LDH)-Werten assoziiert sein sowie möglicherweise auch mit akutem Atemversagen und Todesfolge. Das akute Atemversagen kann z. B. durch pulmonale interstitielle Infiltration oder Ödeme gekennzeichnet sein, die auf einer Röntgenaufnahme des Thorax erkennbar sind. Das Syndrom manifestiert sich häufig innerhalb der ersten oder zweiten Stunde nach Beginn der ersten Infusion. Patienten mit einer vorbestehenden Lungeninsuffizienz oder mit pulmonaler Tumordinfiltration können eine schlechtere Prognose haben und sollen unter besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten, die ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom entwickeln, muss die Infusion sofort unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2) und eine aggressive symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Da eine initiale Besserung der klinischen Symptome von einer Verschlechterung gefolgt sein kann, sollen diese Patienten so lange engmaschig überwacht werden, bis das Tumorlysesyndrom und die pulmonale Infiltration verschwunden oder ausgeschlossen worden sind. Nach vollständigem Rückgang der Symptome führte die weitere Behandlung von Patienten selten zu einem erneuten Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms.

Patienten mit einer hohen Tumorlast oder einer hohen Zahl von zirkulierenden malignen Zellen ($\geq 25 \times 10^9/l$), wie z. B. Patienten mit CLL, für die möglicherweise ein höheres Risiko eines besonders schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms besteht, sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten sollen während der ersten Infusion sehr engmaschig überwacht werden. Während der ersten Infusion soll bei diesen Patienten eine verminderte Infusionsgeschwindigkeit erwogen oder die Dosierung des ersten Behand-

lungszyklus aufgeteilt auf zwei Tage verabreicht werden. Sofern die Lymphozytenzahl weiterhin $> 25 \times 10^9/l$ ist, gilt Letzteres auch für alle weiteren Behandlungszyklen.

Bei 77 % der mit Rituximab behandelten Patienten ist es zu infusionsbedingten Nebenwirkungen jeglicher Art gekommen (einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, begleitet von Hypotonie und Bronchospasmus, bei 10 % der Patienten), siehe Abschnitt 4.8. Üblicherweise sind diese Symptome nach Unterbrechung der Infusion von Rituximab und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzinfusion oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden erforderlich werden. Siehe auch Zytokin-Freisetzungssyndrom wie oben beschrieben, bezüglich schwerer Nebenwirkungen.

Es liegen Berichte über anaphylaktische und andere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten nach der intravenösen Verabreichung von Proteinen vor. Im Gegensatz zum Zytokin-Freisetzungssyndrom treten echte Überempfindlichkeitsreaktionen typischerweise innerhalb von Minuten nach Infusionsbeginn auf. Für den Fall einer allergischen Reaktion während einer Verabreichung von Rituximab sollen Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide für den sofortigen Einsatz zur Verfügung stehen. Klinische Manifestationen einer Anaphylaxie können denen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Beschreibung siehe oben) ähnlich sein. Nebenwirkungen, die einer Überempfindlichkeitsreaktion zugeordnet werden können, sind weniger häufig berichtet worden als solche, die einer Zytokinfreisetzung zugeordnet werden.

In einigen Fällen sind die folgenden zusätzlichen Reaktionen berichtet worden: Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Lungenödem und akute, reversible Thrombozytopenie.

Da es während der Anwendung von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Infusion von Rituximab in Erwägung gezogen werden.

Herzerkrankungen

Bei mit Rituximab behandelten Patienten traten Angina pectoris, Herzrhythymien wie Vorhofflattern und -flimmern, Herzinsuffizienz und/oder Myokardinfarkt auf. Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie engmaschig überwacht werden.

Hämatologische Toxizitäten

Obwohl Rituximab als Monotherapie nicht myelosuppressiv wirkt, sollte eine geplante Behandlung von Patienten mit einer Zahl der neutrophilen Granulozyten $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder einer Zahl der Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$ nur mit Vorsicht erfolgen, da die klinischen Erfahrungen bei diesen Patienten limitiert sind. Rituximab wurde bei 21 Patienten, die einer autologen Knochenmarktransplantation unterzogen wurden, sowie in anderen Risikogruppen mit ver-

mutlich reduzierter Knochenmarkfunktion angewendet, ohne dass eine Myelotoxizität induziert wurde.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds, einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, sollten während der Behandlung mit Rituximab durchgeführt werden.

Infektionen

Während der Behandlung mit Rituximab können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Rituximab darf Patienten nicht verabreicht werden, bei denen eine aktive, schwere Infektion (wie z. B. Tuberkulose, Sepsis und opportunistische Infektionen, siehe Abschnitt 4.3) vorliegt.

Vorsicht ist bei der ärztlichen Verordnung von Rituximab an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grundkrankheiten leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang. In den meisten Fällen erhielten diese Patienten auch eine zytotoxische Chemotherapie. Es liegen begrenzte Informationen aus einer Studie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL vor, die vermuten lassen, dass die Behandlung mit Rituximab auch den Ausgang einer primären Hepatitis-B-Infektion verschlechtern kann. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HbCAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HbCAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Seit Markteinführung wurde sehr selten über Fälle progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von Rituximab in den Indikationen NHL und CLL berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Rituximab bei Patienten mit NHL und CLL wurde nicht untersucht und eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen. Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, können eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen erhalten. Jedoch können die Ansprechraten auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer nicht randomisierten Studie hatten Patienten mit

rezidivierendem niedriggradigem NHL, die eine Rituximab-Monotherapie erhielten, im Vergleich zu einer gesunden unbehandelten Kontrollgruppe eine niedrigere Ansprechrate auf eine Impfung mit dem Recall-Antigen Tetanus (16 % gegenüber 81 %) und dem Neoantigen Keyhole Limpet Hämocyanin (KLH) (4 % gegenüber 76 %; bewertet wurde ein über 2-facher Anstieg des Antikörpertiters). Bei Patienten mit CLL sind in Anbetracht der Ähnlichkeit der Erkrankungen ähnliche Ergebnisse zu erwarten. Allerdings wurde dies nicht in klinischen Studien untersucht.

Die mittleren Antikörpertiter gegen eine Reihe von Antigenen (Streptococcus pneumoniae, Influenza A, Mumps, Rubella, Varizellen) blieben, bezogen auf die Werte vor Behandlungsbeginn, über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung mit Rituximab stabil.

Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall, dass ein derartiges Ereignis eintritt und bei dem ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis und Pemphigus vulgaris

Methotrexat(MTX)-naive Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Anwendung von Rituximab bei Methotrexat(MTX)-naiven Patienten wird nicht empfohlen, da kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt werden konnte.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Rituximab und infusionsbedingten Reaktionen (IRR), die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen können.

Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet worden. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen, die bei rheumatoider Arthritis in klinischen Studien berichtet wurden, waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Die häufigsten Symptome waren allergische Reaktionen, die sich als Kopfschmerzen, Juckreiz, Hustenreiz, Rötung, Ausschlag, Urtikaria, Hypertonie und Fieber äußerten. Der Anteil an Patienten, bei denen sich Infusionsreaktionen zeigten, war im Allgemeinen nach der ersten Infusion eines jeden Behandlungszyklus höher als nach der zweiten Infusion. Die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen nahm mit weiteren Behandlungszyklen ab (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Reaktionen waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Infusion von Rituximab oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzinfusion oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden erforder-

derlich werden. Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen und Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, müssen engmaschig überwacht werden. Je nach Schweregrad der IRR und der notwendigen Maßnahmen muss die Anwendung von Rituximab vorübergehend oder dauerhaft eingestellt werden. In den meisten Fällen kann nach vollständigem Abklingen der Symptome die Infusion mit einer Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit um 50 % (z. B. von 100 mg/h auf 50 mg/h) weiter verabreicht werden.

Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide, sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen, falls es während der Anwendung von Rituximab zu einer allergischen Reaktion kommt.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei Patienten mit mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III) oder schweren, unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen vor. Bei Patienten, die mit Rituximab behandelt worden waren, wurde das Auftreten vorbestehender ischämischer kardialer Erkrankungen symptomatisch. Es wurden z. B. Angina pectoris sowie Vorhofflimmern und -flattern beobachtet.

Deshalb sollte bei Patienten mit einer bekannten kardialen Vorgeschichte und bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, vor der Behandlung mit Rituximab das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen durch Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten während der Anwendung von Rituximab engmaschig überwacht werden. Da es während der Infusion von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor einer Infusion von Rituximab in Erwägung gezogen werden.

IRR bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopischer Polyangiitis und Pemphigus vulgaris waren vergleichbar zu den in klinischen Studien beobachteten Reaktionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8).

Herzerkrankungen

Bei mit Rituximab behandelten Patienten traten Angina pectoris, Herzarrhythmien wie Vorhofflattern und -flimmern, Herzinsuffizienz und/oder Myokardinfarkt auf. Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen engmaschig überwacht werden (siehe oben, Infusionsbedingte Reaktionen).

Infektionen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Rituximab und der Tatsache, dass B-Zellen eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Immunantwort spielen, haben Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen nach einer Behandlung mit Rituximab (siehe Abschnitt 5.1). Während der Behandlung mit Rituximab können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Rituximab darf Patienten nicht verabreicht werden,

bei denen eine aktive, schwere Infektion (wie z. B. Tuberkulose, Sepsis und opportunistische Infektionen, siehe Abschnitt 4.3) oder eine stark eingeschränkte Immunabwehr vorliegt (z. B. bei stark reduzierter CD4- oder CD8-Zellzahl). Vorsicht ist bei der ärztlichen Verordnung von Rituximab an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grundkrankheiten leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen, z. B. bei Hypogammaglobulinämie (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, den Immunglobulinspiegel vor der Einleitung einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen.

Bei Patienten, die von Anzeichen oder Symptomen einer Infektion im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab berichten, sollten diese rasch abgeklärt und die Patienten entsprechend behandelt werden. Vor einem weiteren Behandlungszyklus mit Rituximab sind die Patienten erneut auf ein potenzielles Infektionsrisiko zu untersuchen.

In sehr seltenen Fällen wurde von tödlich verlaufender progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und von Autoimmunerkrankungen, einschließlich systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis, berichtet.

Hepatitis-B-Infektionen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang.

Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HbCAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HbCAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Späte Neutropenie

Vor jedem Zyklus mit Rituximab sowie in regelmäßigen Abständen bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung und bei Anzeichen und Symptomen einer Infektion ist eine Bestimmung der Anzahl der Neutrophilen im Blut durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall, dass ein derartiges Ereignis eintritt und bei dem ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

Immunisierung

Der Arzt sollte den Impfstatus von Patienten überprüfen und die gültigen Impfempfehlungen für Schutzimpfungen vor der Behandlung mit Rituximab beachten. Die Impfung sollte mindestens vier Wochen vor der ersten Anwendung von Rituximab abgeschlossen sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Rituximab wurde nicht untersucht. Deshalb wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Rituximab oder bei verringerten peripheren B-Zell-Werten nicht empfohlen.

Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, können eine Impfung mit inaktivierten Impfstoffen erhalten. Jedoch kann die Ansprechrate auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer randomisierten Studie hatten Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab und Methotrexat behandelt worden waren, und Patienten, die nur Methotrexat erhalten hatten, 6 Monate nach der Behandlung mit Rituximab vergleichbare Ansprechraten bei einer Impfung mit dem Recall-Antigen Tetanus (39 % gegenüber 42 %), reduzierte Raten beim Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (43 % gegenüber 82 %, gegen mindestens 2 Serotypen von Pneumokokken-Antikörpern) und dem Neoantigen KHL (47 % gegenüber 93 %). Sollte während der Behandlung mit Rituximab eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen notwendig werden, sollte diese mindestens 4 Wochen vor dem nächsten Zyklus mit Rituximab abgeschlossen sein.

Die Erfahrung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 1 Jahr zeigte, dass nach wiederholter Behandlung mit Rituximab der Anteil an Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen S. pneumoniae, Influenza, Mumps, Rubella, Varizellen und dem Tetanus-Toxin im Allgemeinen ähnlich war wie zu Beginn der Behandlung mit Rituximab.

Gleichzeitige/sequenzielle Anwendung anderer DMARDs bei rheumatoider Arthritis

Die gleichzeitige Anwendung von Rituximab mit anderen antirheumatischen Behandlungen, als die in den Abschnitten Anwendungsgebiete und Dosierung bei rheumatoider Arthritis angegeben, wird nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor, um die Sicherheit der sequenziellen Anwendung anderer DMARDs (einschließlich TNF-Hemmern und anderen Biologika) nach der Anwendung von Rituximab vollständig zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.5). Die verfügbaren Daten zeigen, dass der Anteil klinisch relevanter Infektionen unverändert ist, wenn diese Therapien bei Patienten angewendet werden, die zuvor mit Rituximab behandelt worden sind. Wenn im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab Biologika und/oder DMARDs angewendet werden, sind die Patienten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen.

Malignome

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko von Malignomen erhöhen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit Rituximab bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8) scheinen die gegenwärtigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko von Malignomen hinzudeuten. Jedoch kann derzeit ein mögliches Risiko zur Entwicklung von soliden Tumoren nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zurzeit liegen nur wenige Daten über mögliche Wechselwirkungen zwischen Rituximab und anderen Arzneimitteln vor.

Bei Patienten mit CLL scheint die gleichzeitige Gabe von Rituximab keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Fludarabin und Cyclophosphamid zu zeigen. Ebenso zeigten Fludarabin und Cyclophosphamid keine sichtbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Rituximab.

Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Bei Patienten, die Titer von humanen Antimaus-Antikörpern (HAMA) oder Anti-Drug-Antikörpern (anti-drug-antibody – ADA) aufweisen, können allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wenn sie zusätzlich mit anderen diagnostischen oder therapeutischen monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

283 Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten nach der Behandlung mit Rituximab eine nachfolgende Therapie mit einem biologischen DMARD. Bei diesen Patienten betrug die Rate klinisch relevanter Infektionen während der Behandlung mit Rituximab 6,01 pro 100 Patientenjahre, gegenüber 4,97 pro 100 Patientenjahre nach der Behandlung mit dem biologischen DMARD.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Wegen der langen Retentionszeit von Rituximab bei Patienten mit B-Zell-Depletion müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und weitere 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab wirksame kontrazeptive Methoden anwenden.

Schwangerschaft

Immunglobuline der Klasse G können die Plazentaschranke passieren.

Die B-Zell-Werte bei neugeborenen Menschen nach der Anwendung von Rituximab bei der Mutter sind im Rahmen klinischer Studien nicht untersucht worden. Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Daten aus Studien bei schwangeren Frauen vor. Bei einigen Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Rituximab ausgesetzt waren, wurde jedoch über eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet. Ähnliche Effekte wurden auch in tierexperimentellen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Aus die-

sen Gründen sollte Rituximab nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rituximab in die Muttermilch übertritt. Da jedoch mütterliche IgG in die Milch übertreten und Rituximab in der Milch säugender Affen nachgewiesen wurde, sollten Frauen während und weitere 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Auswirkungen von Rituximab auf die Reproduktionsorgane.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Rituximab auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, obgleich die pharmakologische Wirkung und die bisher beobachteten Nebenwirkungen erwarten lassen, dass Rituximab keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrungen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie basiert auf Patientendaten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach der Markteinführung. Diese Patienten wurden mit Rituximab als Monotherapie (in Form einer Induktionstherapie oder einer Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie) oder in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt.

Die am meisten beobachteten Nebenwirkungen waren bei Patienten, die Rituximab erhielten, IRR, die bei den meisten Patienten während der ersten Infusion auftraten. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nimmt mit weiteren Infusionen deutlich ab und betrug nach der achten Verabreichung von Rituximab weniger als 1 %.

In klinischen Studien traten Infektionen (vorwiegend bakterielle und virale Infektionen) bei ungefähr 30–55 % der Patienten mit einem NHL und bei 30–50 % der Patienten mit CLL auf.

Die am meisten berichteten oder beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren:

- IRR (einschließlich Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom), siehe Abschnitt 4.4.
- Infektionen, siehe Abschnitt 4.4.
- Kardiovaskuläre Ereignisse, siehe Abschnitt 4.4.

Weitere berichtete schwerwiegende Nebenwirkungen schlossen eine Hepatitis-B-Reaktivierung sowie PML ein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen von Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapeutika sind in Tabelle 1 auf Seite 7 und 8 zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen, die nur während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden und für die daher keine Häufigkeiten berechnet werden konnten, sind unter „nicht bekannt“ gelistet.

Die folgenden Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse während klinischer Studien berichtet, jedoch ähnlich oder weniger häufig als im Rituximab-Behandlungsarm verglichen zum Kontrollarm: Hämatoxizität, neutropenische Infektion, Harnwegsinfektionen, sensorische Störung, Fieber.

Anzeichen und Symptome, die auf eine IRR hindeuten, wurden in klinischen Studien bei mehr als 50 % der Patienten berichtet und wurden vorwiegend während der ersten Infusion, gewöhnlich innerhalb der ersten zwei Stunden, beobachtet. Diese Symptome umfassen hauptsächlich Fieber, Schüttelfrost und Rigor. Weitere Symptome sind Rötungen, Angioödem, Bronchospasmus, Erbrechen, Übelkeit, Urtikaria/Exanthem, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rachenreizung, Rhinitis, Pruritus, Schmerzen, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Dyspepsie, Asthenie sowie die Symptome eines Tumorlysesyndroms. Schwere IRR (wie Bronchospasmus oder Hypotonie) traten in bis zu 12 % der Fälle auf. Weitere Reaktionen, die in einigen Fällen berichtet wurden, waren Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Lungenödem und akute, reversible Thrombozytopenie. Eine Verschlimmerung vorbestehender Herzbeschwerden wie Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie schwerwiegende Herzerkrankungen (Herzversagen, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern), Lungenödem, Multiorganversagen, Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Nierenversagen und respiratorische Insuffizienz wurden mit einer geringeren oder unbekannteren Häufigkeit berichtet. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nahm mit weiteren Infusionen deutlich ab und betrug nach dem achten Behandlungszyklus mit Rituximab weniger als 1 %.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Rituximab führte bei 70%-80% der Patienten zu einer B-Zell-Depletion, war aber nur bei einer Minderzahl von ihnen mit einer Abnahme der Immunglobuline im Serum verbunden.

Lokalisierte Candida-Infektionen sowie Herpes zoster wurden in randomisierten klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz im Behandlungsarm mit Rituximab berichtet.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit einer Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankung oder mit einer chronischen lymphatischen Leukämie beobachtet wurden, die Rituximab als Monotherapie/Erhaltungstherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, +Bronchitis	Sepsis, +Pneumonie, +febrile Infektion, +Herpes zoster, +Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, +akute Bronchitis, +Sinusitis, Hepatitis B ¹		Schwerwiegende Virusinfektion ² , Pneumocystis jirovecii	PML	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Leukopenie, +febrile Neutropenie, +Thrombozytopenie	Anämie, +Panzytopenie, +Granulozytopenie	Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie		Vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel ³	Späte Neutropenie ³
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktionen, Angioödem	Überempfindlichkeit		Anaphylaxie	Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁴ , Serumkrankheit	Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsoedem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie				
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle	Störung der Geschmacksempfindung		Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung ⁵	Kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne ⁵
Augenerkrankungen		Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis			Schwerer Sehverlust ⁵	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Ohrenschmerzen				Gehörverlust ⁵
Herzerkrankungen		+Myokardinfarkt ⁴ und ⁶ , Arrhythmie, +Vorhofflimmern, Tachykardie, +Herzerkrankung	+linksventrikuläres Versagen, +supraventrikuläre Tachykardie, +ventrikuläre Tachykardie, +Angina, +Myokardischämie, Bradykardie	Schwere Herzerkrankungen ⁴ und ⁶	Herzinsuffizienz ⁴ und ⁶	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie			Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytoklastische Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus ⁴ , Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis	Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie	Interstitielle Lungenerkrankung ⁷	Respiratorische Insuffizienz ⁴	Lungeninfiltrate
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung	Vergrößerung des Abdomens		Magen-Darm-Perforation ⁷	

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzelligewebes	Pruritus, Exanthem, +Alopezie	Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, +Hauterkrankungen			Schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) ⁷	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen ⁴	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen	Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserscheinungen, +Fatigue, +Frösteln, +Multiorganversagen ⁴	Schmerzen an der Infusionsstelle			
Untersuchungen	Verminderte IgG-Serumspiegel					

Für die Berechnung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden alle Schweregrade (von leicht bis schwerwiegend) berücksichtigt, außer bei den mit „+“ gekennzeichneten Nebenwirkungen. Bei diesen basiert die Berechnung der Häufigkeiten nur auf den schwerwiegenden Reaktionen (≥ Grad 3 der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute [NCI]). Nur die höchste Häufigkeit, die in einer Studie beobachtet wurde, ist gelistet

- ¹ einschließlich Reaktivierung und primären Infektionen, die Häufigkeitsangabe beruht auf dem R-FC-Arm bei rezidivierender/refraktärer CLL
- ² Siehe auch unten, Abschnitt „Infektionen“
- ³ Siehe auch unten, Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen“
- ⁴ Siehe auch unten, Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“. Seltene Todesfälle wurden berichtet.
- ⁵ Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Trat zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der Rituximab-Therapie auf.
- ⁶ Beobachtet vor allem bei Patienten mit vorausgegangenen kardialen Problemen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie und waren meistens mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden.
- ⁷ Einschließlich Todesfälle

Schwere Infektionen traten bei etwa 4 % der Patienten unter einer Monotherapie mit Rituximab auf. Eine höhere Häufigkeit an Infektionen insgesamt, einschließlich Grad 3 oder 4 Infektionen, wurde während der Erhaltungstherapie mit Rituximab über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren gegenüber der Beobachtungsgruppe berichtet. Während des 2-jährigen Behandlungszeitraums trat keine kumulative Toxizität im Sinne von berichteten Infektionen auf. Zusätzlich wurden bei der Behandlung mit Rituximab andere schwerwiegende Virusinfektionen, entweder neu auftretend, reaktiviert oder verschlimmert, von denen einige tödlich verliefen, berichtet. Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Beispiele dieser schwerwiegenden Virusinfektionen sind Infektionen, die durch Herpesviren (Cytomegalievirus, Varicella-Zoster-Virus und Herpes-Simplex-Virus), das JC-Virus (progressive multifokale Leukoenzephalopathie [PML]) oder das Hepatitis-C-Virus verursacht wurden. In klinischen Prüfungen wurde auch über tödlich verlaufende Fälle einer PML berichtet, die nach Krankheitsprogression und Wiederbehandlung aufgetreten sind. Es wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, die meistens bei Patienten auftraten, die Rituximab in Kom-

bination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL betrug die Häufigkeit des Auftretens einer Hepatitis-B-Infektion Grad 3/4 (Reaktivierung und primäre Infektion) 2 % bei R-FC gegenüber 0 % bei FC. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Kaposi-Sarkom und die Rituximab ausgesetzt waren, wurde ein Fortschreiten des Kaposi-Sarkoms beobachtet. Diese Fälle traten außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche und meistens bei HIV-positiven Patienten auf.

Hämatologische Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Rituximab als 4-wöchige Monotherapie traten hämatologische Anomalien lediglich bei wenigen Patienten auf und waren üblicherweise leicht und reversibel. Schwere (Grad 3 und 4) Neutropenie wurde bei 4,2 % der Patienten, Anämie bei 1,1 % der Patienten und Thrombozytopenie bei 1,7 % der Patienten berichtet. Während der Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren mit Rituximab wurden Leukopenien und Neutropenien in einer höheren Inzidenz (5 % gegenüber 2 %; Grad 3/4 bzw. 10 % gegenüber 4 %; Grad 3/4) als in der Beobachtungsgruppe berichtet. Die Inzidenz von Thrombozytopenien war niedrig (< 1 %, Grad 3/4) und es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Stu-

dien mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie wurden während des Behandlungszyklus Grad 3/4 Leukopenien, Neutropenien und Panzytopenien im Allgemeinen mit einer höheren Frequenz gegenüber der Chemotherapiegruppe ohne Rituximab berichtet (Leukopenien 88 % bei R-CHOP gegenüber 79 % bei CHOP, 23 % bei R-FC gegenüber 12 % bei FC sowie Neutropenien 24 % bei R-CVP gegenüber 14 % bei CVP; 97 % bei R-CHOP gegenüber 88 % bei CHOP, 30 % bei R-FC gegenüber 19 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL und Panzytopenien 3 % bei R-FC gegenüber 1 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL). Jedoch war das erhöhte Auftreten von Neutropenien bei Patienten, die mit Rituximab und Chemotherapie behandelt worden sind, im Vergleich zu Patienten, die lediglich mit Chemotherapie behandelt worden sind, nicht mit einer höheren Inzidenz an Infektionen und parasitären Erkrankungen verbunden. In Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie wurde nach der Behandlung mit Rituximab plus FC bei bis zu 25 % der mit R-FC behandelten Patienten eine Verlängerung der Neutropenien (definiert als Neutrophilenzahl, die zwischen Tag 24 und Tag 42 nach der letzten Dosis unter $1 \times 10^9/l$ liegt) oder ein verzögertes

Auftreten einer Neutropenie (definiert als Neutrophilenzahl unter $1 \times 10^9/l$ nach Tag 42 nach der letzten Dosis bei Patienten ohne vorangegangene verlängerte Neutropenie oder bei Patienten, die sich vor Tag 42 wieder erholt hatten) beobachtet. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Anämien berichtet. Einige Fälle einer späten Neutropenie wurden mehr als 4 Wochen nach der letzten Infusion von Rituximab berichtet. In der Studie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit CLL hatten Patienten im Stadium Binet C im R-FC-Behandlungsarm mehr unerwünschte Ereignisse als im FC-Behandlungsarm (R-FC 83 % gegenüber FC 71 %). In der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurde bei 11 % der Patienten in der R-FC-Gruppe und bei 9 % in der FC-Gruppe eine Thrombozytopenie Grad 3/4 berichtet.

In Studien mit Rituximab wurden bei Patienten mit Morbus Waldenström vorübergehende Anstiege der IgM-Serumspiegel nach Behandlungsbeginn beobachtet, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Hyperviskosität und den damit verbundenen Symptomen stehen. Der vorübergehend angestiegene IgM-Spiegel erreichte in der Regel innerhalb von 4 Monaten zumindest den Ausgangswert.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Reaktionen wurden bei 18,8 % der Patienten während klinischer Studien mit Rituximab als Monotherapie berichtet. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Hypotonie und Hypertonie. Fälle von Arrhythmien der Grade 3 oder 4 (einschließlich ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardie) sowie Angina pectoris während der Infusion wurden berichtet. Während der Erhaltungstherapie war die Inzidenz von Herzerkrankungen der Grade 3 bis 4 bei Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, vergleichbar zur Beobachtungsgruppe. Kardiale Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschließlich Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, linksventrikuläres Versagen, Myokardischämie) bei 3 % der Rituximab-Patienten und bei < 1 % der Patienten in der Beobachtungsgruppe berichtet. In klinischen Studien zur Untersuchung von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie war die Inzidenz von Herzarrhythmien der Grade 3 und 4, vorwiegend supraventrikuläre Arrhythmien wie Tachykardien sowie Vorhofflattern und -flimmern, in der R-CHOP-Gruppe (14 Patienten, 6,9 %) höher als in der CHOP-Gruppe (3 Patienten, 1,5 %). Alle diese Arrhythmien traten entweder im Zusammenhang mit der Infusion von Rituximab auf oder hingen mit prädisponierenden Faktoren wie Fieber, Infektion, akutem Myokardinfarkt oder vorbestehender respiratorischer oder kardiovaskulärer Erkrankung zusammen. Es wurden keine Unterschiede zwischen der R-CHOP-Gruppe und der CHOP-Gruppe in der Inzidenz anderer kardialer Ereignisse der Grade 3 und 4, einschließlich Herzversagen, Myokardkrankung oder Manifestation einer Koronararterienkrankung, beobachtet. Die Gesamtinzidenz kardialer Erkrankungen der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der

CLL (4 % bei R-FC, 3 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC).

Respiratorisches System

Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen, einige mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.

Neurologische Erkrankungen

Während der Behandlungsperiode (in der Induktionsphase, bestehend aus bis zu 8 Behandlungszyklen mit R-CHOP) erlitten 4 Patienten (2 %) in der R-CHOP-Gruppe, alle mit kardiovaskulären Risikofaktoren, einen thromboembolischen zerebrovaskulären Zwischenfall während des ersten Behandlungszyklus. In der Inzidenz anderer thromboembolischer Ereignisse gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dagegen erlitten 3 Patienten (1,5 %) aus der CHOP-Gruppe zerebrovaskuläre Ereignisse, die alle während der Nachbeobachtungsphase auftraten. Die Gesamtinzidenz von Erkrankungen des Nervensystems der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (3 % bei R-FC, 3 % bei FC).

Es sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Eine Magen-Darm-Perforation, die in einigen Fällen zum Tod führte, wurde bei Patienten beobachtet, die Rituximab zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms erhielten. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde Rituximab mit einer Chemotherapie verabreicht.

IgG-Serumspiegel

In klinischen Studien zur Untersuchung von Rituximab als Erhaltungstherapie bei rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom lagen die medianen IgG-Serumspiegel sowohl in der Beobachtungs- als auch in der Rituximab-Gruppe nach der Induktionstherapie unter dem unteren Normalwert (LLN = Lower Limit of Normal) (< 7 g/l). In der Beobachtungsgruppe stieg der mediane IgG-Serumspiegel nachfolgend auf Werte oberhalb des LLN an, in der Rituximab-Gruppe blieb er jedoch stabil. Der Anteil von Patienten mit IgG-Serumspiegeln unterhalb des LLN betrug in der Rituximab-Gruppe während des 2-jährigen Behandlungszeitraumes ungefähr 60 %, während er in der Beobachtungsgruppe abnahm (36 % nach 2 Jahren).

Wenige Fälle einer Hypogammaglobulinämie wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rituximab behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

Patientensubpopulationen – Rituximab-Monotherapie

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Die Inzidenz der Nebenwirkungen insgesamt (alle Schweregrade) war bei älteren Patienten und bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) ähnlich; dasselbe gilt auch für Nebenwirkungen der Grade 3/4.

Hohe Tumorlast

Patienten mit hoher Tumorlast litten häufiger an Nebenwirkungen der Grade 3/4 als Patienten mit geringerer Tumorlast (25,6 % gegenüber 15,4 %). Die Inzidenz von Nebenwirkungen aller Schweregrade war in diesen beiden Gruppen ähnlich.

Erneute Behandlung

Der Prozentsatz an Patienten, die bei Wiederaufnahme der Therapie mit Rituximab über Nebenwirkungen berichteten, war ähnlich dem Prozentsatz erstbehandelter Patienten (Nebenwirkungen aller Schweregrade und der Grade 3/4).

Patientensubpopulation – Rituximab Kombinationstherapie

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei nicht vorbehandelter oder rezidivierender/refraktärer CLL war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen des Blut- und Lymphsystems der Grade 3 und 4 bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Erfahrungen bei rheumatoider Arthritis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab bei rheumatoider Arthritis basiert auf Patientendaten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach Markteinführung.

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis (RA) ist in den folgenden Abschnitten zusammengefasst. In klinischen Studien erhielten mehr als 3.100 Patienten mindestens einen Behandlungszyklus und wurden für die Dauer von 6 Monaten bis über 5 Jahre nachbeobachtet. Etwa 2.400 Patienten erhielten zwei oder mehr Behandlungszyklen, darunter über 1.000 Patienten, die 5 oder mehr Zyklen erhielten. Die aus den Erfahrungen nach der Markteinführung gesammelten Sicherheitsinformationen spiegeln das erwartete Nebenwirkungsprofil wider, welches in klinischen Studien mit Rituximab gesehen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten erhielten 2 × 1.000 mg Rituximab im Abstand von zwei Wochen sowie Methotrexat (10–25 mg/Woche). Die Infusionen von Rituximab wurden jeweils nach einer intravenösen Infusion von 100 mg Methylprednisolon verabreicht; die Patienten erhielten außerdem orales Prednison über einen Zeitraum von 15 Tagen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Anwendung von Rituximab zurückgeführt wurden, waren IRR. Die Gesamtinzidenz der IRR in klinischen Studien betrug 23% bei der ersten Infusion und nahm mit weiteren Infusionen ab. Schwerwiegende IRR traten gelegentlich (bei 0,5% der Patienten) und überwiegend während des ersten Behandlungszyklus auf. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen mit Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis gesehen wurden, wurde nach der Markteinführung über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4) und über Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen berichtet.

Mehrere Behandlungszyklen

Das Nebenwirkungsprofil nach mehreren Behandlungszyklen scheint dem ähnlich zu

sein, das nach der ersten Exposition beobachtet wird. Die Rate aller Nebenwirkungen nach der ersten Rituximab-Exposition war während der ersten 6 Monate am höchsten und nahm anschließend ab. Dies ist überwiegend auf IRR (am häufigsten während des ersten Behandlungszyklus), auf eine Verschlimmerung der rheumatoiden Arthritis und auf Infektionen zurückzuführen, die alle in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung von Rituximab in klinischen Studien waren IRR (siehe Tabelle 2). Bei 1.135 (36%) von den 3.189 mit Rituximab behandelten Patienten kam es zu mindestens

Tabelle 2 Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Rituximab erhielten, berichtet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen	Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tinea pedis			PML, Hepatitis-B-Reaktivierung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie ¹		Späte Neutropenie ²	Serumkrankheit-ähnliche Reaktion
Erkrankungen des Immunsystems	³ Infusionsbedingte Reaktionen (Hypertonie, Übelkeit, Hautausschlag, Fieber, Juckreiz, Urtikaria, Rachenreizung, Hitze-wallung, Hypotonie, Rhinitis, Rigor, Tachykardie, Müdigkeit, oropharyngeale Schmerzen, peripheres Ödem, Erythem)		³ Infusionsbedingte Reaktionen (generalisiertes Ödem, Bronchospasmus, pfeifende Atmung, Kehlkopf-ödem, angioneurotisches Ödem, generalisierter Juckreiz, Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktion)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypercholesterinämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Angst			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, Migräne, Schwindel, Ischialgie			
Herzerkrankungen				Angina pectoris, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt	Vorhofflattern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie, Diarrhö, gastroösophagealer Reflux, Ulzerationen im Mund, Oberbauchschmerzen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie			toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie/Schmerzen der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis, Bursitis			
Untersuchungen	Verringerte IgM-Spiegel ⁴	Verringerte IgG-Spiegel ⁴			

¹ Häufigkeitskategorie, abgeleitet aus Laborwerten, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen in klinischen Prüfungen erhoben wurden.

² Häufigkeitskategorie, abgeleitet aus Daten nach der Markteinführung.

³ Reaktionen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten. Siehe auch unten „Infusionsbedingte Reaktionen“. IRR können als Folge einer Überempfindlichkeit und/oder aufgrund des Wirkmechanismus auftreten.

⁴ Schließt Beobachtungen, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen erhoben wurden, ein.

⁵ Einschließlich Todesfälle



einer IRR. Davon traten bei 733 von 3.189 Patienten (23 %) die IRR nach der ersten Infusion der ersten Rituximab-Exposition auf. Die Inzidenz der IRR nahm mit nachfolgenden Infusionen ab. In klinischen Studien hatten weniger als 1 % der Patienten (17 von 3.189 Patienten) eine schwerwiegende IRR. IRR vom CTC-Grad 4 sowie durch IRR bedingte Todesfälle wurden in den klinischen Studien nicht beobachtet. Der Anteil der Ereignisse vom CTC-Grad 3 und von IRR, die zum Therapieabbruch führten, wurde mit jedem Behandlungszyklus geringer und ab dem 3. Behandlungszyklus wurden entsprechende Ereignisse nur noch selten beobachtet. Die Prämedikation mit einem intravenös verabreichten Glucocorticoid verringerte sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von IRR signifikant (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung berichtet worden.

In einer Studie zur Untersuchung der Sicherheit einer schnelleren Infusion mit Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die keine schwerwiegende IRR während oder innerhalb von 24 Stunden nach der ersten, in der Studie erhaltenen Infusion erlitten hatten, eine 2-stündige intravenöse Infusion mit Rituximab. Patienten mit einer schweren Infusionsreaktion auf eine Therapie mit Biologika in der Vorgeschichte, die sie aufgrund der rheumatoiden Arthritis erhalten hatten, waren ausgeschlossen. Die Inzidenz, Arten und der Schweregrad der IRR waren mit denen vergleichbar, die in der Vergangenheit beobachtet wurden. Es wurden keine schwerwiegenden IRR beobachtet.

Infektionen

Die Gesamtrate der Infektionen betrug bei den mit Rituximab behandelten Patienten ungefähr 94 pro 100 Patientenjahre. Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und meistens Infektionen der oberen Atemwege sowie der Harnwege. Die Inzidenz der Infektionen, die schwerwiegend waren oder intravenös verabreichte Antibiotika erforderten, belief sich auf etwa 4 pro 100 Patientenjahre. Die Rate der schwerwiegenden Infektionen zeigte nach mehreren Behandlungszyklen mit Rituximab keine signifikante Zunahme. Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Pneumonie) wurden in klinischen Studien in den Rituximab-Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet wie in den Kontrollarmen.

Es wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie mit tödlichem Ausgang nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen berichtet. Diese umfassen rheumatoide Arthritis und andere Autoimmunerkrankungen außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche, einschließlich systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis.

Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, die Rituximab in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet (siehe Abschnitt

Non-Hodgkin-Lymphom). Eine Hepatitis-B-Reaktivierung wurde sehr selten auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden bei mit Rituximab behandelten Patienten im Verhältnis von 1,3 pro 100 Patientenjahre gegenüber 1,3 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe beobachtet. Die Anteile der Patienten mit kardialen Nebenwirkungen (alle oder schwerwiegende) nahmen im Verlauf mehrerer Behandlungszyklen nicht zu.

Neurologische Ereignisse

Es sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversiblen posteriorem Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

Neutropenie

Unter Behandlung mit Rituximab wurden neutropenische Ereignisse beobachtet, von denen die meisten vorübergehend und von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad waren. Eine Neutropenie kann einige Monate nach der Verabreichung von Rituximab auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien entwickelten 0,94 % (13/1.382) der mit Rituximab behandelten Patienten und 0,27 % (2/731) der mit Placebo behandelten Patienten eine schwere Neutropenie.

Neutropenische Ereignisse, einschließlich schwere, spät auftretende und anhaltende Neutropenie, sind nach der Markteinführung selten berichtet worden. Manche dieser Ereignisse waren mit tödlich verlaufenden Infektionen verbunden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

Auffällige Laborwerte

Hypogammaglobulinämie (IgG oder IgM unter dem Normalwert) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab behandelt wurden, beobachtet. Nach dem Absinken der IgG- oder IgM-Spiegel wurde kein Anstieg in der Rate der allgemeinen oder schwerwiegenden Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wenige Fälle einer Hypogammaglobulinämie wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rituximab behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

Erfahrungen bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

Induktion einer Remission

99 Patienten wurden zur Induktion einer Remission von Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA) in einer klinischen Prüfung mit Rituximab (375 mg/m² einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen) und Glucocorticoiden behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen handelt es sich um alle unerwünschten Ereignisse, die in der Rituximab-Gruppe mit einer Inzidenz von ≥ 5 % und mit einer größeren Häufigkeit als bei der Gruppe mit Vergleichspräparat auftraten.

Erhaltungstherapie

In einer weiteren klinischen Studie wurden insgesamt 57 Patienten mit schwerer, aktiver GPA und MPA während der Krankheitsremission zur Erhaltung der Remission mit Rituximab behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 12

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die nach 6 Monaten bei ≥ 5 % der zur Induktion einer Remission von GPA und MPA mit Rituximab behandelten Patienten und mit einer größeren Häufigkeit auftraten als bei der Gruppe mit Vergleichspräparat

Körpersystem	Rituximab (n = 99)
Nebenwirkungen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Harnwegsinfektion	7 %
Bronchitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasopharyngitis	5 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	7 %
Erkrankungen des Immunsystems	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	5 %

Fortsetzung Tabelle 3

Fortsetzung Tabelle 3

Körpersystem Nebenwirkungen	Rituximab (n = 99)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyperkaliämie	5 %
Psychiatrische Erkrankungen	
Insomnie	14 %
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	10 %
Zittern	10 %
Gefäßerkrankungen	
Arterielle Hypertonie	12 %
Hautrötung	5 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	12 %
Dyspnoe	11 %
Epistaxis	11 %
Verstopfte Nase	6 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	18 %
Dyspepsie	6 %
Obstipation	5 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Akne	7 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Muskelspasmen	18 %
Arthralgie	15 %
Rückenschmerzen	10 %
Muskelschwäche	5 %
Schmerzen der Skelettmuskulatur	5 %
Schmerzen in den Gliedmaßen	5 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Periphere Ödeme	16 %
Untersuchungen	
Verringertes Hämoglobin	6 %

Tabelle 4 Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der bei GPA und MPA mit Rituximab als Erhaltungstherapie behandelten Patienten und mit einer größeren Häufigkeit auftraten, als in der Gruppe mit Vergleichspräparat

Systemorganklasse Nebenwirkung ¹	Rituximab (n = 57)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Bronchitis	14 %
Rhinitis	5 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	9 %
Grippeähnliche Erkrankungen	5 %
Peripheres Ödem	5 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	7 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Dyspnoe	9 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Infusionsbedingte Reaktionen ²	12 %

¹ Ereignisse wurden erst nach sorgfältiger Beurteilung und wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis zumindest eine berechnete Möglichkeit war, als Nebenwirkungen eingestuft.

² Details zu infusionsbedingten Reaktionen werden im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ gegeben.

Das Gesamtsicherheitsprofil war vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Rituximab für zugelassene Autoimmunindikationen, einschließlich GPA/MPA. Insgesamt kam es bei 4 % der Patienten im Rituximab-Behandlungsarm zu unerwünschten Ereignissen, die zu einem Absetzen der Therapie führten. Die meisten unerwünschten Ereignisse im Rituximab-Behandlungsarm waren von leichter bis mäßiger Intensität. Im Rituximab-Behandlungsarm kam es bei keinem Patienten zu einem tödlichen Ereignis.

Die häufigsten berichteten Ereignisse, die als Nebenwirkungen eingestuft wurden, waren infusionsbedingte Reaktionen und Infektionen.

In einer Langzeit-Beobachtungsstudie erhielten 97 Patienten mit GPA/MPA eine Behandlung mit Rituximab (im Durchschnitt 8 Infusionen [Bereich 1–28]) für bis zu 4 Jahre, gemäß Standardbehandlung und Ermessen ihres behandelnden Arztes. Das Gesamtsicherheitsprofil war vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Rituximab bei Patienten mit RA und GPA/MPA und es wurden keine neuen Nebenwirkungen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In der klinischen Prüfung zur Untersuchung der Induktion einer Remission bei Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA waren IRR definiert als unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten und als solche von den Prüfern bei der Sicherheits-Patientenpopulation eingestuft wurden. Bei 12 (12 %) der 99 mit Rituximab behandelten Patienten trat mindestens eine IRR auf. Alle IRR waren vom CTC-Grad 1 oder 2. Die häufigsten IRR umfassten Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hautrötungen, Rachenreizung und Tremor. Rituximab wurde in Kombination mit intravenösen Glucocorticoiden verabreicht, die die Inzidenz und den Schweregrad dieser Ereignisse verringern können.

In der klinischen Prüfung zur Erhaltungstherapie kam es bei 7/57 (12 %) der Patienten im Rituximab-Behandlungsarm zu mindestens einer infusionsbedingten Reaktion. Die Inzidenz von Symptomen einer IRR war während oder nach der ersten Infusion am höchsten (9 %) und nahm mit den nachfolgenden Infusionen ab (< 4 %). Alle IRR-Symptome waren leicht bis mäßig und die meisten wurden bei den Systemorganklassen Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes berichtet.

Infektionen

Bei der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission, die 99 mit Rituximab behandelte Patienten einschloss, lag die Gesamtrate der Infektionen zum Zeitpunkt des primären Endpunkts nach 6 Monaten bei ungefähr 237 pro 100 Patientenjahre (95 %-KI; 197–285). Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und umfassten hauptsächlich Infektionen der oberen Atemwege, Herpes

zoster und Infektionen der Harnwege. Die Rate schwerwiegender Infektionen lag ungefähr bei 25 pro 100 Patientenjahre. Pneumonie war in der Rituximab-Gruppe die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion und trat mit einer Häufigkeit von 4 % auf.

In der klinischen Studie zur Erhaltungstherapie kam es bei 30/57 (53 %) der Patienten im Rituximab-Behandlungsarm zu Infektionen. Die Inzidenz von Infektionen aller Grade war zwischen den Armen vergleichbar. Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mäßig. Die häufigsten Infektionen im Rituximab-Behandlungsarm schlossen Infektionen der oberen Atemwege, Gastroenteritis, Harnwegsinfektionen und Herpes zoster ein. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war in beiden Armen vergleichbar (ca. 12 %). Leichte bis mäßige Bronchitis war in der Gruppe mit Rituximab die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion.

Malignome

In der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission betrug die Inzidenz maligner Erkrankungen bei den mit Rituximab behandelten Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis zum Zeitpunkt des allgemeinen Endes der klinischen Prüfung (als der letzte Patient die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatte) 2,00 pro 100 Patientenjahre. Basierend auf standardisierten Inzidenzraten scheint die Inzidenz maligner Erkrankungen ähnlich zu der zuvor bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis berichteten Inzidenz zu sein.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission traten kardiale Ereignisse zum primären Endpunkt nach 6 Monaten mit einer Rate von ungefähr 273 pro 100 Patientenjahre auf (95 %-KI; 149–470). Die Rate schwerwiegender kardialer Ereignisse lag bei 2,1 pro 100 Patientenjahre (95 %-KI; 3–15). Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Tachykardie (4 %) und Vorhofflimmern (3 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Neurologische Ereignisse

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immun-suppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Wenige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung, einige davon mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten mit Granulomatose mit

Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die nach der Markteinführung mit Rituximab behandelt wurden, berichtet.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die mit Rituximab behandelt wurden, wurde eine Hypogammaglobulinämie beobachtet (IgA, IgG oder IgM unter dem unteren Normalwert). Die Rate von Infektionen allgemein und von schwerwiegenden Infektionen war nach Entwicklung niedriger IgA-, IgG- oder IgM-Spiegel nicht erhöht.

In der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission hatten nach 6 Monaten in der Rituximab-Gruppe jeweils 27 %, 58 % bzw. 51 % der Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln bei Baseline niedrige IgA-, IgG- und IgM-Spiegel, verglichen mit jeweils 25 %, 50 % bzw. 46 % in der Cyclophosphamid-Gruppe.

In der klinischen Prüfung zur Erhaltungstherapie wurden im Studienverlauf weder klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, noch ein Abfall des Gesamtimmunglobulins, der IgG-, IgM- oder IgA-Spiegel beobachtet.

Neutropenie

In der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission trat bei 24 % der Patienten aus der Rituximab-Gruppe (ein Zyklus) und bei 23 % der Patienten aus der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe eine Neutropenie des CTC-Grades 3 oder höher auf. Eine Neutropenie war nicht mit einem Anstieg schwerwiegender Infektionen bei mit Rituximab behandelten Patienten verbunden.

In der klinischen Prüfung zur Erhaltungstherapie betrug die Inzidenz einer Neutropenie aller Grade bei mit Rituximab behandelten Patienten 0 %, im Vergleich zu 5 % bei mit Azathioprin behandelten Patienten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

Erfahrung mit Pemphigus vulgaris

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Rituximab in Kombination mit kurzzeitig angewendeten, niedrig dosierten Glucocorticoiden zur Behandlung von Patienten mit Pemphigus vulgaris wurde in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie mit 38 Patienten mit Pemphigus vulgaris (PV) untersucht, die randomisiert der Gruppe mit Rituximab zugeteilt wurden. Patienten, die der Gruppe mit Rituximab randomisiert zugeteilt wurden, erhielten initial 1.000 mg intravenös an Tag 1 der Studie und noch einmal 1.000 mg intravenös an Tag 15 der Studie.

Erhaltungsdosen von 500 mg intravenös wurden in den Monaten 12 und 18 verabreicht. Bei einem Rückfall konnten die Patienten 1.000 mg intravenös erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei Patienten mit PV stimmte mit dem bei Patienten mit RA und GPA/MPA beobachteten überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Zu den in Tabelle 5 auf Seite 14 dargestellten Nebenwirkungen gehören unerwünschte Ereignisse, die bei mit Rituximab behandelten Patienten mit PV mit einer Rate von ≥ 5 % auftraten, mit einer absoluten Differenz der Inzidenz von ≥ 2 % zwischen der mit Rituximab behandelten Gruppe und der mit der Standarddosis Prednison behandelten Gruppe bis Monat 24. Kein Patient wurde aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In der klinischen Studie zu Pemphigus vulgaris waren infusionsbedingte Reaktionen häufig (58 %). Fast alle infusionsbedingten Reaktionen waren leicht bis mäßig. Der Anteil an Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen auftraten, betrug nach der ersten Infusion 29 % (11 Patienten), nach der zweiten Infusion 40 % (15 Patienten), nach der dritten Infusion 13 % (5 Patienten) und nach der vierten Infusion 10 % (4 Patienten). Es wurden keine Patienten wegen infusionsbedingter Reaktionen von der Behandlung ausgeschlossen. Die Symptome der infusionsbedingten Reaktionen waren in Art und Schweregrad vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit RA und GPA/MPA auftraten.

Infektionen

Bei 14 Patienten (37 %) in der Gruppe mit Rituximab traten behandlungsbedingte Infektionen auf, im Vergleich zu 15 Patienten (42 %) in der Gruppe mit der Standarddosierung von Prednison. Die häufigsten Infektionen in der Gruppe mit Rituximab waren Herpes simplex- und zoster-Infektionen, Bronchitis, Harnwegsinfektion, Pilzinfektion und Konjunktivitis. Bei 3 Patienten (8 %) in der Gruppe mit Rituximab traten insgesamt 5 schwerwiegende Infektionen auf (*Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, infektiöse Thrombose, intervertebrale Diszitis, Lungenentzündung, *Staphylokokken*-Sepsis) und bei einem Patienten (3 %) in der Gruppe mit der Standarddosierung von Prednison trat eine schwerwiegende Infektion auf (*Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen am Menschen liegen begrenzte Erfahrungen mit höheren

Tabelle 5 Nebenwirkungen von in der Studie mit Rituximab behandelten Patienten mit Pemphigus vulgaris bis Monat 24

Systemorganklasse Nebenwirkungen	Rituximab + niedrig dosiertes Prednison (n = 38)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Infusionsbedingte Reaktionen*	58 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Alopezie	13 %
Pruritus	5 %
Urtikaria	5 %
Erkrankungen der Haut	5 %
Psychiatrische Erkrankungen	
Persistierend depressive Erkrankung	13 %
Schwerwiegende Depression	5 %
Reizbarkeit	5 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Herpesvirus-Infektion	8 %
Herpes zoster	5 %
Herpes simplex	5 %
Konjunktivitis	5 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fatigue	8 %
Fieber	5 %
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	5 %
Schwindel	5 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Oberbauchschmerzen	5 %
Herzerkrankungen	
Tachykardie	5 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Schmerzen des Bewegungsapparats	5 %
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Hautpapillom	5 %

* Infusionsbedingte Reaktionen schlossen Symptome ein, die nach jeder Infusion bei der darauf folgenden, vorgesehenen Untersuchung berichtet wurden, sowie Nebenwirkungen, die am Tag der Infusion oder am Tag danach auftraten. Die häufigsten Symptome infusionsbedingter Reaktionen schlossen Kopfschmerzen, Schüttelfrost, hohen Blutdruck, Übelkeit, Asthenie und Schmerzen ein.

Dosen als der zugelassenen Dosis der intravenösen Darreichungsform von Rituximab vor. Die höchste bisher am Menschen getestete Dosis von Rituximab beträgt 5.000 mg (2.250 mg/m²) und wurde in einer Dosisesskalationsstudie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie getestet. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale festgestellt.

Bei Patienten, die eine Überdosierung erhalten haben, ist die Infusion sofort abzubrechen und eine engmaschige Überwachung der Patienten angezeigt.

Nach Markteinführung wurde über 5 Fälle einer Überdosierung mit Rituximab berichtet. In 3 Fällen wurde über kein unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 unerwünschte Ereignisse wurden berichtet. Dies waren grippeähnliche Symptome bei einer Dosierung von 1,8 g Rituximab sowie ein tödliches Atemversagen bei einer Dosierung von 2 g Rituximab.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Monoklonale Antikörper, ATC- Code: L01XC02

Truxima ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf > 95 % aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert.

CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers.

Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fcγ-Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst.

Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von Rituximab unter den Normalwert. Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren, begannen sich die B-Zellen innerhalb von 6 Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei im Allgemeinen innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Dies kann allerdings bei manchen Patienten auch länger dauern (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde nach zwei Infusionen von 1.000 mg Rituximab im Abstand von 14 Tagen eine sofortige B-Zell-Depletion im peripheren Blut beobachtet. Die B-Zellwerte im peripheren Blut begannen ab Woche 24 anzusteigen und eine sichtbare Repopulation wurde bei der Mehrzahl der Patienten bis zur Woche 40 beobachtet, unabhängig davon, ob Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wurde. Ein kleiner Anteil an Patienten hatte eine verlängerte periphere B-Zell-Depletion, die nach der letzten Rituximab-Gabe 2 Jahre oder länger anhielt. Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis fiel die Anzahl peripherer B-Zellen im Blut nach zwei wöchentlichen Infusionen von Rituximab 375 mg/m² auf < 10 Zellen/Mikroliter und blieb bei den meisten Patienten bis zu Monat 6 auf diesem Niveau. Die Mehrzahl der Patienten (81 %) zeigten Anzeichen eines Wiederanstiegs der B-Zellen mit Spiegeln von > 10 Zellen/Mikroliter bis Monat 12 und 87 % der Patienten bis Monat 18.

Klinische Erfahrung beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Follikuläres Lymphom

Monotherapie

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen

In der zentralen Studie erhielten 166 Patienten mit einem Rückfall oder chemotherapie-

resistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL 375 mg/m² Rituximab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich über vier Wochen. Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population betrug 48 % (95 %-Konfidenzintervall [KI95 %] 41 %–56 %) mit 6 % vollständigem Ansprechen (complete response, CR) und 42 % teilweisem Ansprechen (partial response, PR). Die projizierte mediane Zeit bis zur Progression (time to progression, TTP) betrug bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, 13,0 Monate. Eine Untergruppenanalyse ergab eine höhere ORR für Patienten mit den histologischen Untergruppen IWF B, C und D, verglichen mit der Untergruppe IWF A (58 % gegenüber 12 %), eine höhere ORR für Patienten, deren größte Läsionen im Durchmesser kleiner als 5 cm waren, im Vergleich zu denen mit Durchmessern über 7 cm (53 % gegenüber 38 %), und eine höhere ORR bei Patienten mit chemosensitivem Rückfall im Vergleich zu Patienten mit chemoresistentem Rückfall (definiert als Ansprechdauer von weniger als 3 Monaten) (50 % gegenüber 22 %). Die ORR betrug bei Patienten mit vorausgegangener autologer Knochenmarktransplantation (autologous bone marrow transplant, ABMT) 78 % gegenüber 43 % bei Patienten ohne ABMT. Weder Alter, Geschlecht, Grad des Lymphoms, ursprüngliche Diagnose, Höhe der Tumormasse, normale oder hohe LDH-Werte noch das Vorliegen einer extranodalen Erkrankung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt (exakter Fischer-Test) auf das Ansprechen gegenüber Rituximab. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen den Ansprechraten und dem Knochenmarkbefall festgestellt. 40 % der Patienten mit Knochenmarkbefall sprachen auf das Medikament an, während dies auf 59 % der Patienten ohne Knochenmarkbefall zutraf ($p = 0,0186$).

Diese Beobachtung konnte durch eine schrittweise logistische Regressionsanalyse nicht bestätigt werden; folgende Kriterien wurden anhand dieser Analyse als prognostische Faktoren ermittelt: histologischer Typ, positiver bcl-2-Status vor Behandlungsbeginn, Nichtansprechen auf vorangehende Chemotherapie sowie hohe Tumormasse.

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über acht Wochen

In einer multizentrischen, einarmigen Studie erhielten 37 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL Rituximab als intravenöse Infusion in der Dosierung von 375 mg/m² einmal wöchentlich während acht Wochen. Die ORR betrug 57 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 41 %–73 %; CR 14 %, PR 43 %) mit einer projizierten medianen TTP von 19,4 Monaten (Schwankungsbereich 5,3 bis 38,9 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

Initiale Behandlung bei hoher Tumormasse, einmal wöchentlich über vier Wochen
 In den zusammengefassten Daten dreier Studien erhielten 39 Patienten mit einem rezidivierenden oder chemoresistenten niedriggradigen oder follikulären B-Zell-NHL mit hoher Tumormasse (Einzelläsionen ≥ 10 cm im Durchmesser) 375 mg/m² Rituximab ein-

mal wöchentlich als intravenöse Infusion über vier Wochen. Die ORR betrug 36 % (KI95 % 21 %-51 %; CR 3 %, PR 33 %) mit einer medianen TTP von 9,6 Monaten (Schwankungsbereich 4,5 bis 26,8 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

Erneute Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen

In einer multizentrischen, einarmigen Studie wurden 58 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL, die auf eine Vorbehandlung mit Rituximab ein objektives klinisches Ansprechen gezeigt hatten, erneut mit Rituximab behandelt, das ihnen einmal wöchentlich als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m² während vier Wochen verabreicht wurde. Drei dieser Patienten hatten vor ihrer Aufnahme in die Studie zwei Therapiezyklen mit Rituximab erhalten, sodass sie während der Studie einen dritten Behandlungszyklus bekamen. Zwei Patienten wurden in der Studie zweimal nachbehandelt. Für die 60 Behandlungswiederholungen im Rahmen der Studie betrug die ORR 38 % (KI 95 % 26 %–51 %; CR 10 %, PR 28 %) mit einer projizierten medianen TTP von 17,8 Monaten (Schwankungsbereich 5,4–26,6) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen. Dieses Resultat zeigt im Vergleich zur TTP, die im vorangehenden Behandlungszyklus mit Rituximab erzielt wurde (12,4 Monate), einen positiven Trend.

Initiale Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie

In einer offenen, randomisierten Studie erhielten insgesamt 322 nicht vorbehandelte Patienten mit einem follikulären Lymphom randomisiert entweder eine CVP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² – bis zu maximal 2 mg – am Tag 1 und Prednisolon 40 mg/m²/Tag vom ersten bis zum fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder Rituximab 375 mg/m² in Kombination mit CVP (R-CVP). Rituximab wurde am ersten Tag eines jeden Therapiezyklus verabreicht. Insgesamt wurden 321 Patienten (162 R-CVP, 159 CVP) behandelt und auf Wirksamkeit untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 53 Monaten. R-CVP zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber der CVP-Therapie bezogen auf den primären Endpunkt, der Zeit bis zum Therapieversagen (27 Monate gegenüber 6,6 Monate, $p < 0,0001$, Log-Rank-Test). Der Anteil an Patienten mit einer Tumor-Ansprechrate (CR, CRu, PR) war in der R-CVP-Gruppe signifikant höher (80,9 %) ($p < 0,0001$ Chi-Quadrat-Test) als in der CVP-Gruppe (57,2 %). Die Behandlung mit R-CVP verlängerte im Vergleich zu CVP signifikant die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Eintreten des Todes (33,6 Monate gegenüber 14,7 Monate, $p < 0,0001$, Log-Rank-Test). Die mediane Ansprechdauer betrug in der R-CVP-Gruppe 37,7 Monate und in der CVP-Gruppe 13,5 Monate ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test).

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte für Patienten in der R-CVP-Gruppe einen signifikanten klini-

schon Unterschied verglichen mit Patienten in der CVP-Gruppe ($p = 0,029$, Log-Rank-Test, stratifiziert nach Zentrum). Die Überlebensrate nach 53 Monaten betrug für Patienten in der R-CVP-Gruppe 80,9 % verglichen mit 71,1 % für Patienten in der CVP-Gruppe.

Die Ergebnisse von drei weiteren randomisierten Studien, in denen Rituximab mit anderen Chemotherapien als CVP kombiniert wurde (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α), zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, der zeitabhängigen Parameter sowie der Gesamtüberlebenszeit. Die wichtigsten Ergebnisse aller vier Studien sind in Tabelle 6 auf Seite 16 zusammengefasst.

Erhaltungstherapie

Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom

In einer prospektiven, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie erhielten 1.193 Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom eine Induktionstherapie mit R-CHOP ($n = 881$), R-CVP ($n = 268$) oder R-FCM ($n = 44$), entsprechend der Auswahl des Prüfarztes. Insgesamt sprachen 1.078 Patienten auf die Induktionstherapie an, von denen 1.018 entweder dem Rituximab-Erhaltungstherapiearm ($n = 505$) oder der Beobachtungsgruppe ($n = 513$) zugeteilt worden waren. Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich Ausgangscharakteristika und Krankheitsstadien gut ausgewogen. Die Rituximab-Erhaltungstherapie bestand aus einer Einzelinfusion von Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche, die alle 2 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht wurde.

Die zuvor festgelegte Primäranalyse wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 25 Monaten ab Randomisierung durchgeführt. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab führte bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom, verglichen mit der Beobachtungsgruppe, zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung in Bezug auf den primären Endpunkt, das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) (Tabelle 7 auf Seite 16).

Ein signifikanter Nutzen der Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde in der Primäranalyse ebenfalls für die sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS), Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung (TNLT), Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung (TNCT) und Gesamtansprechrate (ORR) beobachtet (Tabelle 7).

Daten aus einer längeren Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Studie (mediane Beobachtungszeit 9 Jahre) bestätigten den Langzeitnutzen der Erhaltungstherapie mit Rituximab im Hinblick auf PFS, EFS, TNLT und TNCT (Tabelle 7).

Die Rituximab-Erhaltungstherapie erbrachte in allen zuvor definierten getesteten Subgruppen, Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre), FLIPI-Score ($\leq 1, 2$ oder ≥ 3), Induktionstherapie (R-CHOP,

Tabelle 6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse von vier randomisierten Phase-III-Studien zur Bewertung des Nutzens von Rituximab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien beim follikulären Lymphom

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

EFS: Ereignisfreies Überleben
TTP: Zeit bis zur Progression oder bis zum Eintreten des Todes
PFS: Progressionsfreies Überleben
TTF: Zeit bis zum Therapieversagen
OS-Rate: Überlebensrate zum Zeitpunkt der Analysen

Tabelle 7 Übersicht über die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Rituximab-Erhaltungstherapie gegenüber Beobachtung zum Zeitpunkt der nach dem Prüfprotokoll definierten Primäranalyse und nach 9 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit (Endanalyse)

	Primäranalyse (medianer Nachbeobachtungszeit: 25 Monate)		Endanalyse (medianer Nachbeobachtungszeit: 9,0 Jahre)	
	Beobachtung n = 513	Rituximab n = 505	Beobachtung n = 513	Rituximab n = 505
Primäre Wirksamkeit Progressionsfreies Überleben (median) Log-Rank-p-Wert Hazard Ratio (95 % KI) Risikoverminderung	NR	NR	4,06 Jahre	10,49 Jahre
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
	50 %		39 %	
Sekundäre Wirksamkeit Gesamtüberleben (median) Log-Rank-p-Wert Hazard Ratio (95 % KI) Risikoverminderung	NR	NR	NR	NR
	0,7246		0,7948	
	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
	11 %		-6 %	
Ereignisfreies Überleben (median) Log-Rank-p-Wert Hazard Ratio (95 % KI) Risikoverminderung	38 Monate	NR	4,04 Jahre	9,25 Jahre
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
	46 %		36 %	
TNLT (median) Log-Rank-p-Wert Hazard Ratio (95 % KI) Risikoverminderung	NR	NR	6,11 Jahre	NR
	0,0003		< 0,0001	
	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
	39 %		34 %	
TNCT (median) Log-Rank-p-Wert Hazard Ratio (95 % KI) Risikoverminderung	NR	NR	9,32 Jahre	NR
	0,0011		0,0004	
	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
	40 %		39 %	
Gesamtansprechrate* p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test Odds Ratio (95 % KI)	55 %	74 %	61 %	79 %
	< 0,0001		< 0,0001	
	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Vollständiges Ansprechen (CR/CRu) Rate* p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test Odds Ratio (95 % KI)	48 %	67 %	53 %	67 %
	< 0,0001		< 0,0001	
	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* Bei Ende der Erhaltung/Beobachtung; Ergebnisse der Endanalyse basieren auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten.

NR: zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs nicht erreicht; TNCT: Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung; TNLT: Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung.

R-CVP oder R-FCM), und unabhängig von der Qualität des Ansprechens auf die Induktionstherapie (CR, CRu oder PR) einen durchgängigen Nutzen.

Exploratorische Analysen zum Nutzen der Erhaltungstherapie zeigten einen schwächer ausgeprägten Effekt bei älteren Patienten (> 70 Jahre). Jedoch war die Patientenzahl klein.

Rezidiviertes/refraktäres follikuläres Lymphom

In einer prospektiven, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie erhielten 465 Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom in einem ersten Schritt randomisiert entweder eine Induktionstherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; n = 231) oder Rituximab plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich der Ausgangscharakteristika und des Krankheitsstadiums gut ausgewogen. Insgesamt erhielten 334 Patienten, die nach der Induktionstherapie eine vollständige oder partielle Remission erreicht hatten, in einem zweiten Schritt randomisiert entweder eine Rituximab-Erhaltungstherapie (n = 167) oder wurden der Beobachtungsgruppe zugeteilt (n = 167). Die Rituximab-Erhaltungstherapie bestand aus einer Einzelinfusion von Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche, die alle 3 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht wurde.

Die abschließende Auswertung zur Wirksamkeit schloss alle in beiden Studienabschnitten randomisierten Patienten ein. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten der in der Induktionsphase randomisierten Patienten verbesserte R-CHOP die Prognose der Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom gegenüber CHOP signifikant (siehe Tabelle 8 auf Seite 17).

Bei Patienten, die der Erhaltungsphase der Studie zugeteilt wurden, betrug die mediane Beobachtungszeit 28 Monate ab Randomisierung auf die Erhaltungsphase. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab führte zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung hinsichtlich des primären Endpunkts, PFS (Zeit von der Randomisierung auf Erhaltungstherapie bis zum Rückfall, Fortschreiten der Krankheit oder Tod), verglichen mit der Beobachtungsgruppe allein ($p < 0,0001$ Log-Rank-Test). In der Rituximab-Erhaltungstherapie-Gruppe betrug die mediane PFS 42,2 Monate gegenüber 14,3 Monate in der Beobachtungsgruppe. Unter Verwendung einer Cox-Regressions-Analyse war das Risiko des Fortschreitens der Krankheit oder des Eintretens des Todes unter der Rituximab-Erhaltungstherapie um 61 % verringert verglichen mit der Beobachtungsgruppe (95 %-KI; 45 %–72 %). Die Kaplan-Meier-Schätzungen der progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten betragen 78 % in der Rituximab-Erhaltungstherapie-Gruppe gegenüber 57 % in der Beobachtungsgruppe. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit bestätigte den signifikanten Nutzen der Rituximab-Erhaltungstherapie gegenüber der Beobachtungsgruppe ($p = 0,0039$ Log-Rank-Test).

Die Erhaltungstherapie mit Rituximab verringerte das Risiko des Eintretens des Todes um 56 % (95 %-KI; 22 %–75 %).

Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde in allen ausgewerteten Subgruppen unabhängig von dem Induktionsregime (CHOP oder R-CHOP) oder der Qualität des Ansprechens auf die Induktionstherapie (CR oder PR) bestätigt (Tabelle 9). Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit CHOP ansprachen, verlängerte die Erhaltungstherapie mit Rituximab die mediane PFS signifikant (mediane PFS 37,5 Monate gegenüber 11,6 Monate, $p < 0,0001$) sowie auch bei solchen Patienten, die auf eine R-CHOP-Induktionstherapie angesprochen haben (mediane PFS 51,9 Monate gegenüber 22,1 Monate, $p = 0,0071$). Obwohl die Subgruppen klein waren, führte die Erhaltungstherapie mit Rituximab sowohl bei den Patienten, die auf CHOP ansprachen, als auch bei den Patienten, die auf R-CHOP ansprachen, zu einem signifikanten Nutzen hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit; dennoch ist zur Bestätigung dieser Beobachtung eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

In einer randomisierten, offenen Studie erhielten insgesamt 399 nicht vorbehandelte ältere Patienten (im Alter von 60 bis 80 Jahren) mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom entweder eine Standard-CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² – bis zu maximal 2 mg – am Tag 1 und Prednison 40 mg/m²/Tag vom ersten bis fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder Rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab wurde am ersten Tag des Therapiezyklus verabreicht.

Die abschließende Auswertung hinsichtlich der Wirksamkeit, mit einer medianen Nach-

Tabelle 8 Induktionsphase: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von CHOP gegenüber R-CHOP (mediane Beobachtungszeit 31 Monate)

	CHOP	R-CHOP	p-Wert	Risikoverminderung ¹⁾
Primäre Wirksamkeit				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Schätzungen berechnet gemäß Risikoverhältnis (Hazard Ratio)

²⁾ Letztes Ansprechen des Tumors wie vom Prüfarzt beurteilt. Der „primäre“ statistische Test für das „Ansprechen“ war der Trend-Test von CR gegenüber PR gegenüber Nicht-Ansprechen ($p < 0,0001$) Abkürzungen: NA: nicht verfügbar; ORR: Gesamtansprechrate; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen

Tabelle 9 Erhaltungsphase: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab gegenüber der Beobachtungsgruppe (mediane Beobachtungszeit 28 Monate)

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko-verminderung	
	Beobachtungsgruppe (n = 167)	Rituximab (n = 167)	Log-Rank p-Wert		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %	
Gesamtüberleben	NR	NR	0,0039	56 %	
Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung	20,1	38,8	< 0,0001	50 %	
Krankheitsfreies Überleben ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %	
Subgruppen-Auswertung PFS	CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
	R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
	CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
	PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS	CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
	R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: nicht erreicht; ^a: gilt nur für Patienten, die eine CR erreicht haben

beobachtungszeit von ungefähr 31 Monaten, schloss alle randomisierten Patienten (197 CHOP, 202 R-CHOP) ein. Die zwei Behandlungsgruppen waren bezüglich der Merkmale der Grunderkrankung und des Krankheitszustandes gut ausgewogen. Die Abschlussanalyse bestätigte, dass die R-CHOP-Behandlung verbunden war mit einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der ereignisfreien Überlebenszeit (dem primären Wirksamkeitsparameter, wobei Ereignisse als Tod, Rückfall oder Fortschreiten des Lymphoms oder Beginn einer neuen Behandlung gegen das Lymphom definiert waren) ($p = 0,0001$). Kaplan-Meier-Schätzungen der medianen ereignisfreien Überlebenszeit betragen 35 Monate in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 13 Monate in der CHOP-Gruppe. Dies entspricht einer Risikoverminderung um 41 %. Nach 24 Monaten betrug die Schätzung zur Gesamtüberlebenszeit in der R-CHOP-Gruppe 68,2 % gegenüber 57,4 % in der CHOP-Gruppe. Eine Folgeauswertung zur Gesamtüberlebenszeit, die mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten durchgeführt wurde, bestätigte den Nutzen der R-CHOP-Behandlung gegenüber der CHOP-Behandlung ($p = 0,0071$) und zeigte eine Risikoverminderung um 32 %.

Die Auswertung aller sekundären Parameter (Ansprechraten, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Ansprechdauer) bestätigte das Behandlungsergebnis von R-CHOP gegenüber CHOP. Die Rate des vollständigen Ansprechens nach acht Zyklen betrug 76,2 % in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 62,4 % in der CHOP-Gruppe ($p = 0,0028$). Das Risiko einer Progression der Krankheit war um 46 % und das Risiko eines Rückfalls um 51 % verringert.

In allen Patientenuntergruppen (eingeteilt nach Geschlecht, Alter, altersangepasstem Internationalem Prognose-Index [IPI], Ann Arbor Stadium, ECOG, β -2-Mikroglobulin, LDH, Albumin, B-Symptome, hoher Tumorklast, extranodalen Stellen, Beteiligung des Knochenmarks) lag das Risikoverhältnis für ereignisfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit (R-CHOP im Vergleich zu CHOP) bei weniger als 0,83 bzw. 0,95. R-CHOP war mit einer Verbesserung der Prognose sowohl für Patienten mit hohem als auch für Patienten mit geringem Risiko gemäß altersangepasstem IPI verbunden.

Klinische Laborwerte

Bei 67 auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) untersuchten Patienten wurden keine Antikörper festgestellt. Von 356 auf Anti-Drug-Antikörper (ADA) untersuchten Patienten waren 1,1 % (4 Patienten) positiv.

Chronische lymphatische Leukämie

In zwei offenen, randomisierten Studien erhielten insgesamt 817 nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und 552 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL entweder eine Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC, Fludarabin 25 mg/m², Cyclophosphamid 250 mg/m², an den Tagen 1–3) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC). Rituximab wurde während des ersten Behandlungszyklus einen Tag vor der Chemotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m² und am Tag 1 der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 500 mg/m² verabreicht. Aus der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurden die Patienten ausgeschlossen, die zuvor mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden oder die refraktär auf Fludarabin oder Nukleosidanaloga waren (definiert als Nicht-Erreichen einer partiellen Remission über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten). Insgesamt wurden 810 Patienten (403 R-FC, 407 FC) der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (Tabelle 10a und Tabelle 10b) und 552 Patienten (276 R-FC, 276 FC) der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL (Tabelle 11) in Bezug auf Wirksamkeit ausgewertet.

In der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten betrug das mediane progressionsfreie Überleben nach einer medianen Beobachtungszeit von 48,1 Monaten 55 Monate in der R-FC-Gruppe und 33 Monate in der FC-Gruppe (p < 0,0001, Log-Rank-Test). Die Analyse zum Gesamtüberleben zeigte einen signifikanten Nutzen der R-FC-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie mit FC allein (p = 0,0319, Log-Rank-Test) (Tabelle 10a). Der Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben wurde in den meisten Patientensubgruppen, die anhand des Ausgangserkrankungsrisikos analysiert wurden (d. h. Binet-Stadien A-C), durchgehend beobachtet (Tabelle 10b).

In der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL betrug das mediane progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) 30,6 Monate in der R-FC-Gruppe und 20,6 Monate in der FC-Gruppe (p = 0,0002, Log-Rank-Test). Bei fast allen analysierten Patientensubgruppen, definiert anhand des Krankheitsrisikos vor Behandlungsbeginn, wurde der Vorteil hinsichtlich PFS beobachtet. Im Vergleich zum FC-Arm wurde in der R-FC-Gruppe eine geringe, jedoch nicht signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit berichtet.

Ergebnisse aus anderen supportiven Studien, bei denen für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter und/oder rezidivierender/refraktärer CLL Rituximab in Kombination mit anderen Chemotherapieregimen (einschließlich CHOP, FCM, PC, PCM, Bendamustin und Cladribin) eingesetzt wurden, zeigten ebenfalls hohe Gesamtansprechraten mit einem Therapieerfolg hinsichtlich der PFS-Raten, wenn gleich mit gering erhöhter Toxizität (insbesondere Myelotoxizität). Diese Studien unterstützen die Anwendung von Rituximab mit jeder Chemotherapie.

Tabelle 10a Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie
Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit FC gegenüber FC allein – 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko-verminderung
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-Rank p-Wert	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Gesamtüberleben	NR	NR	0,0319	27 %
Ereignisfreies Überleben	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Ansprechrate (CR, nPR oder PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-Rate	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Ansprechdauer*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Krankheitsfreies Überleben (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Zeit bis zu einer erneuten Behandlung	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests erhoben.

NR: nicht erreicht; n.a.: nicht zutreffend

*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben

** : nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

Tabelle 10b Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie
Risikoverhältnis des progressionsfreien Überlebens (PFS), eingeteilt nach Binet-Stadien (ITT) – 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

Progressionsfreies Überleben (PFS)	Anzahl an Patienten		Risikoverhältnis (KI _{95%})	p-Wert (Wald-Test, nicht bereinigt)
	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

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 11 Behandlung der rezidivierenden/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie
Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit FC gegenüber FC allein (25,3 Monate mediane Beobachtungszeit)

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko-verminderung
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank p-Wert	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Gesamtüberleben	51,9	NR	0,2874	17 %
Ereignisfreies Überleben	19,3	28,7	0,0002	36 %
Ansprechrate (CR, nPR oder PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
CR-Rate	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Ansprechdauer*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Krankheitsfreies Überleben (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	- 6 %
Zeit bis zu einer erneuten Behandlung der CLL	34,2	NR	0,0024	35 %

Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests erhoben.

NR: nicht erreicht; n.a.: nicht zutreffend

*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben;

** : nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

Die Daten von ungefähr 180 Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt wurden, zeigten einen klinischen Nutzen (einschließlich vollständigem Ansprechen) und unterstützen eine Retherapie mit Rituximab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rituximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei follikulärem Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Erfahrung bei rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei der Linderung von Anzeichen und Symptomen der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, die auf TNF-Hemmer ungenügend angesprochen hatten, wurde in einer pivotalen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Multizenterstudie (Studie 1) nachgewiesen.

Studie 1 beurteilte 517 Patienten, die auf eine oder mehrere Therapien mit TNF-Hemmern ungenügend angesprochen hatten oder diese nicht vertrugen. Geeignete Patienten hatten eine aktive rheumatoide Arthritis, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war. Rituximab wurde mit zwei intravenösen Infusionen im Abstand von 15 Tagen verabreicht. Die Patienten erhielten zwei intravenöse Infusionen zu je 1.000 mg Rituximab oder Placebo jeweils in Kombination mit MTX. Alle Patienten erhielten zusätzlich nach der ersten Infusion 60 mg Prednison oral an den Tagen 2 bis 7 und 30 mg an den Tagen 8 bis 14. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen ein ACR20-Ansprechen erreichten. Die Patienten wurden bezüglich der Langzeit-Endpunkte über 24 Wochen hinaus nachbeobachtet, einschließlich einer radiologischen Beurteilung nach 56 und 104 Wochen. Während dieses Zeitraums erhielten 81 % der Patienten aus der ursprünglichen Placebogruppe zwischen den Wochen 24 und 56 im Rahmen eines erweiterten, offenen Studienprotokolls Rituximab.

In Studien mit Rituximab bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Patienten ohne vorherige Behandlung mit Methotrexat und Patienten, die auf Methotrexat nicht ausreichend angesprochen haben und noch nicht mit TNF-Hemmern behandelt worden sind) wurden die primären Endpunkte erreicht. Rituximab darf aber bei diesen Patienten nicht angewendet werden, da die Daten zur Langzeitsicherheit von Rituximab unzureichend sind, insbesondere bezüglich dem Risiko zur Entwicklung von Malignomen und PML.

Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität

Die Therapie mit Rituximab in Kombination mit Methotrexat bewirkte gegenüber einer Behandlung mit Methotrexat allein einen signifikanten Anstieg des Anteils derjenigen Patienten, die eine Verbesserung ihres ACR-Wertes um mindestens 20 % erfuhren (Tabelle 12). Über alle Entwicklungsstudien

Tabelle 12 Ergebnisse zum klinischen Ansprechen in Studie 1 zum Zeitpunkt des primären Studienendpunkts (ITT-Population)

	Ergebnis†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1.000 mg)
Studie 1		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	EULAR-Ansprechen (gut/mäßig)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Mittlere Veränderung des DAS	-0,34	-1,83***

† Ergebnis nach 24 Wochen

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo + MTX zum Zeitpunkt des primären Endpunkts: *** p ≤ 0,0001

Tabelle 13 Radiologische Ergebnisse nach einem Jahr in Studie 1 (mITT-Population)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1.000 mg
Studie 1	(n = 184)	(n = 273)
Mittlere Veränderung vom Ausgangswert		
Modifizierter Gesamt-Sharp-Score	2,30	1,01*
Erosions-Score	1,32	0,60*
Gelenkspaltverschmälerungs-Score	0,98	0,41**
Anteil der Patienten ohne radiologische Veränderung	46 %	53 %, NS
Anteil an Patienten ohne erosive Veränderung	52 %	60 %, NS

150 Patienten, die in Studie 1 ursprünglich Placebo + Methotrexat randomisiert zugeordnet wurden, erhielten im Laufe eines Jahres mindestens einen Zyklus RTX + MTX.

* p < 0,05, ** p < 0,001. Abkürzung: NS, nicht signifikant

fiel der therapeutische Nutzen für die Patienten ähnlich aus und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Rasse, Anzahl der Vorbehandlungen oder Krankheitsstatus.

Eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung wurde auch bei sämtlichen individuellen Komponenten des ACR-Ansprechens festgestellt (Häufigkeit von druckempfindlichen und geschwollenen Gelenken, umfassende Beurteilung durch Patient und Arzt, Messwert für den Index für die Behinderung [HAQ], Schmerzbeurteilung sowie C-reaktives Protein [mg/dl]).

Bei Patienten, die mit Rituximab in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, ging der Parameter für die Krankheitsaktivität (DAS28) signifikant stärker zurück als bei Patienten, die mit Methotrexat allein behandelt wurden (Tabelle 12). Ebenso wurde in allen Studien bei signifikant mehr mit Rituximab und Methotrexat behandelten Patienten ein gutes bis mäßiges EULAR (European League Against Rheumatism)-Ansprechen erzielt als unter Methotrexat allein (Tabelle 12).

Radiologisches Ansprechen

Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch bewertet und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosions-Score und dem Gelenkspaltverschmälerungs-Score, ausgedrückt.

In Studie 1, die bei Patienten durchgeführt wurde, die auf eine oder mehrere Therapien mit TNF-Hemmern ungenügend angesprochen hatten oder diese nicht vertrugen, zeigten die mit Rituximab in Kombination mit Methotrexat behandelten Patienten nach 56 Wochen radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die ursprünglich Methotrexat allein erhielten. Von den Patienten, die ursprünglich Methotrexat allein erhielten, bekamen 81 %, entweder zusätzlich zwischen Woche 16 und 24 oder in der erweiterten Studie vor Woche 56, Rituximab. Auch zeigte ein höherer Anteil an Patienten, die ursprünglich die Behandlung mit Rituximab und Methotrexat erhielten, über 56 Wochen keine erosive Progression (Tabelle 13).

Die Verlangsamung der progressiven Gelenkschädigung wurde auch langfristig beobachtet. Die radiologische Analyse nach 2 Jahren in Studie 1 ergab bei den Patienten, die Rituximab in Kombination mit Methotrexat erhielten, im Vergleich zur Therapie mit Methotrexat allein, eine signifikant geringere Progression der strukturellen Gelenkschädigung sowie einen signifikant höheren Anteil an Patienten ohne Progression der Gelenkschädigung über den Zeitraum von 2 Jahren.

Auswirkungen auf Körperfunktion und Lebensqualität

Bei den mit Rituximab behandelten Patienten wurde im Vergleich zu den Patienten, die Methotrexat allein erhielten, eine signi-

fikante Verringerung der Scores des Index für die Behinderung (HAQ-DI) und für Ermüdung und Erschöpfung (FACIT-Fatigue) beobachtet. Die Anteile der mit Rituximab behandelten Patienten, die einen minimalen klinisch relevanten Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) bei dem HAQ-DI aufwiesen (definiert als eine individuelle Abnahme des Gesamtscores von > 0,22), waren ebenfalls höher als bei den Patienten, die Methotrexat allein erhielten (Tabelle 14).

Eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ebenfalls nachgewiesen, wobei sich sowohl der Score der körperlichen Gesundheit (physical health score, PHS) als auch der Score der seelischen Gesundheit (mental health score, MHS) des SF-36 besserte. Darüber hinaus erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten bei diesen Scores MCIDs (Tabelle 14).

Wirksamkeit bei Autoantikörper(RF und/oder Anti-CCP)-positiven Patienten

Bei mit Rituximab in Kombination mit Methotrexat behandelten Patienten, die seropositiv auf Rheumafaktor (RF) und/oder antizyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP) waren, konnte im Vergleich zu Patienten, die sowohl für RF als auch für Anti-CCP seronegativ waren, ein besseres Ansprechen gezeigt werden.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden bei den mit Rituximab behandelten Patienten auf Basis des Autoantikörperstatus vor Beginn der Therapie analysiert. In Woche 24 hatten die Patienten, die vor Beginn der Studie seropositiv für RF und/oder Anti-CCP waren, im Vergleich zu den seronegativen Patienten eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein ACR20- oder ACR50-Ansprechen zu erreichen ($p = 0,0312$ bzw. $p = 0,0096$) (Tabelle 15). Diese Ergebnisse wiederholten sich in Woche 48. Dort erhöhte die Autoantikörper-Positivität auch die Wahrscheinlichkeit signifikant, ein ACR70-Ansprechen zu erreichen. In Woche 48 war es bei seropositiven Patienten 2- bis 3-mal wahrscheinlicher, ein ACR-Ansprechen zu erzielen, als bei den seronegativen Patienten. Bei den seropositiven Patienten kam es im Vergleich zu den seronegativen Patienten auch zu einer signifikant stärkeren Abnahme des DAS28-ESR (Abbildung 1).

Langzeitwirksamkeit bei mehreren Behandlungszyklen

Die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Methotrexat über mehrere Behandlungszyklen führte zu anhaltenden Besserungen der klinischen Anzeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis, die sich in ACR-, DAS28-ESR- und EULAR-Ansprechern zeigten, und die bei allen untersuchten Patientenpopulationen offensichtlich waren (Abbildung 2 auf Seite 21). Es wurden eine anhaltende Besserung der mit dem HAQ-DI-Score nachgewiesenen körperlichen Funktion und eine Zunahme des Anteils der Patienten beobachtet, die einen MCID bei dem HAQ-DI erreichte.

Klinische Laborbefunde

Insgesamt fiel bei 392 von 3.095 (12,7%) der Patienten mit rheumatoider Arthritis der Test auf ADA nach einer Behandlung mit

Tabelle 14 Auswirkungen auf Körperfunktion und Lebensqualität nach 24 Wochen in Studie 1

Ergebnis†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1.000 mg)
	n = 201	n = 298
Mittlere Veränderung des HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Mittlere Veränderung des FACIT-F	-0,5	-9,1***
	n = 197	n = 294
Mittlere Veränderung des SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***
Mittlere Veränderung des SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Ergebnis nach 24 Wochen

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo zum Zeitpunkt des primären Endpunkts:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p \leq 0,0001$

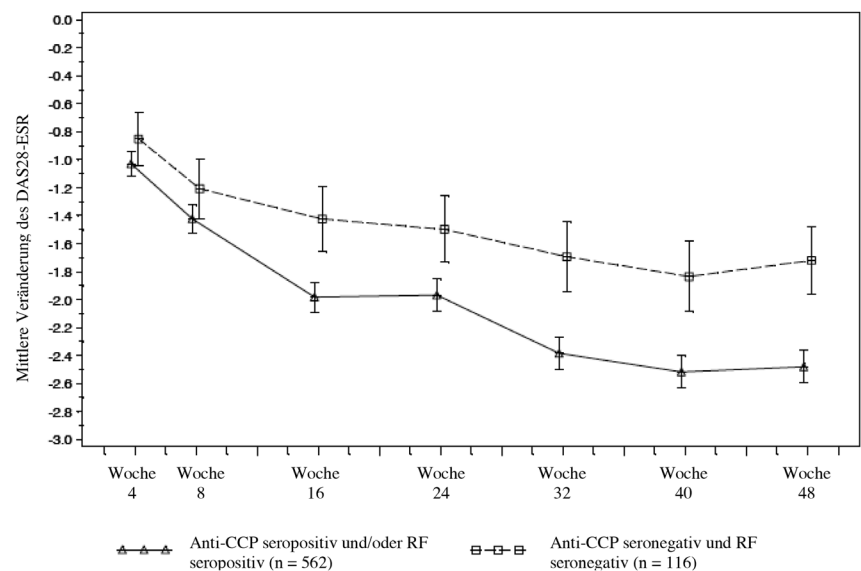
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Tabelle 15 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit nach dem Autoantikörperstatus vor Therapiebeginn

	Woche 24		Woche 48	
	Seropositiv (n = 514)	Seronegativ (n = 106)	Seropositiv (n = 506)	Seronegativ (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-Ansprechen (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Mittlere Veränderung des DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Das Signifikanzniveau war definiert als * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

Abbildung 1: Veränderung des DAS28-ESR vom Ausgangswert nach dem Autoantikörperstatus vor Therapiebeginn



Rituximab in klinischen Studien positiv aus. Das Auftreten von ADA war bei den meisten dieser Patienten weder mit einer klinischen Verschlechterung noch mit einem erhöhten Risiko bezüglich Reaktionen auf anschließende Infusionen verbunden. Die Anwesenheit von ADA kann mit einer Verschlechterung von Infusionsreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen nach der

zweiten Infusion von weiteren Behandlungszyklen verbunden sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rituximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei autoimmuner Arthritis gewährt (siehe

Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Erfahrungen bei Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis

Induktion einer Remission

Insgesamt nahmen 197 Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (75 % der Patienten) und mikroskopischer Polyangiitis (24 % der Patienten) im Alter von 15 Jahren oder älter an der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie teil.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder täglich orales Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag) über 3–6 Monate oder einmal wöchentlich Rituximab (375 mg/m²) über einen Zeitraum von vier Wochen. Alle Patienten im Cyclophosphamid-Arm erhielten anschließend Azathioprin als Erhaltungstherapie. In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten täglich über 1 bis 3 Tage 1.000 mg Methylprednisolon als intravenöse Stoßtherapie (oder ein anderes Dosis-äquivalentes Glucocorticoid), gefolgt von oralem Prednison (1 mg/kg/Tag, nicht mehr als 80 mg/Tag). Das Ausschleichen von Prednison musste 6 Monate nach Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein.

Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Behandlung, definiert als ein Birmingham Vasculitis Activity Score für Wegenersche Granulomatose (BVAS/WG) von 0 und abgeschlossener Glucocorticoid-Therapie. Die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheits-Marge der Behandlungsunterschiede lag bei 20 %. In dieser Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von Rituximab im Vergleich zu Cyclophosphamid in Bezug auf eine vollständige Remission nach 6 Monaten nachgewiesen (Tabelle 16).

Die Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierter als auch mit rezidivierender Erkrankung nachgewiesen (Tabelle 17).

Vollständige Remission nach 12 und 18 Monaten

In der Rituximab-Gruppe erreichten 48 % der Patienten nach 12 Monaten eine vollständige Remission und 39 % der Patienten nach 18 Monaten. Bei mit Cyclophosphamid behandelten Patienten (die anschließend Azathioprin zur Erhaltung der vollständigen Remission erhielten) erreichten 39 % der Patienten eine vollständige Remission nach 12 Monaten und 33 % der Patienten nach 18 Monaten.

Zwischen Monat 12 und Monat 18 wurden in der mit Rituximab behandelten Gruppe 8 Rezidive beobachtet, verglichen mit 4 Rezidiven in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe.

Laboruntersuchungen

Insgesamt fiel bei 23 von 99 (23 %) der in der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission mit Rituximab behandelten Patienten der Test auf Anti-Drug-Antikörper (anti-drug-antibodies – ADA) 18 Monate nach der Behandlung positiv aus. Keiner der 99 mit Rituximab behandelten Patienten

Abbildung 2: ACR-Ansprechraten für 4 Behandlungszyklen (24 Wochen nach jedem Zyklus) (Within Patient, Within Visit) bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf TNF-Hemmer (n = 146)



Tabelle 16 Prozentsatz der Patienten, die nach 6 Monaten eine vollständige Remission erreichten (Intent-to-Treat-Population*)

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamid (n = 98)	Behandlungsunterschied (Rituximab – Cyclophosphamid)
Rate	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b KI (–3,2 %; 24,3 %) ^a

– KI = Konfidenzintervall
– Worst-Case-Annahme

^a Nicht-Unterlegenheit wurde gezeigt, da die untere Grenze (–3,2 %) höher als die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Marge war (–20 %).

^b Das 95,1%-Konfidenzniveau zeigt zum Nachweis der Interims-Wirksamkeitsanalyse ein zusätzliches Alpha von 0,001

Tabelle 17 Vollständige Remission nach 6 Monaten je nach Krankheitsstatus

	Rituximab	Cyclophosphamid	Unterschied (95 %-KI)
Alle Patienten	n = 99	n = 98	
Neu diagnostiziert	n = 48	n = 48	
Rezidiv	n = 51	n = 50	
Vollständige Remission			
Alle Patienten	63,6 %	53,1 %	10,6 % (–3,2; 24,3)
Neu diagnostiziert	60,4 %	64,6 %	–4,2 % (–23,6; 15,3)
Rezidiv	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8; 43,6)

Worst-Case-Annahmen wurden bei Patienten mit fehlenden Daten angewendet

ten war zum Zeitpunkt des Screenings ADA-positiv. In der klinischen Prüfung zur Induktion einer Remission gab es keine ersichtliche negative Auswirkung des Vorhandenseins von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit.

Erhaltungstherapie

Insgesamt wurden 117 Patienten (88 mit GPA, 24 mit MPA und 5 mit renal limitierter ANCA-assoziiertes Vasculitis) mit Krankheitsremission in einer prospektiven, multizentrischen, kontrollierten, offenen Studie randomisiert Azathioprin (59 Patienten) oder Rituximab (58 Patienten) zugeteilt. Eingeschlossene Patienten waren 21–75 Jahre alt und hatten eine neu diagnostizierte

oder rezidivierende Erkrankung mit kompletter Remission nach kombinierter Behandlung mit Glucocorticoiden und Cyclophosphamid als Stoßtherapie. Die Mehrheit der Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose oder im Verlauf ihrer Erkrankung ANCA-positiv, hatte eine histologisch bestätigte nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis mit einem klinischen Phänotyp von GPA/MPA oder renal limitierter ANCA-assoziiertes Vasculitis, oder beides.

Die Therapie zur Induktion einer Remission beinhaltete Prednison intravenös nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht, bei manchen Patienten mit vorangegangener Stoßtherapie mit Methylprednison und Stoß-

therapie mit Cyclophosphamid bis zum Erreichen einer Remission nach 4 bis 6 Monaten. Zu dem Zeitpunkt und bis zu maximal 1 Monat nach der letzten Stoßtherapie mit Cyclophosphamid wurden die Patienten randomisiert entweder Rituximab (zwei intravenöse Infusionen von je 500 mg im Abstand von zwei Wochen [Tag 1 und Tag 15], gefolgt von einer intravenösen Infusion von 500 mg alle 6 Monate über 18 Monate) oder Azathioprin (oral verabreicht in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag über 12 Monate, dann 1,5 mg/kg/Tag über 6 Monate und zuletzt 1 mg/kg/Tag über 4 Monate [Behandlungsende nach diesen 22 Monaten]) zugeteilt. Die Behandlung mit Prednison wurde ausgeschlichen und in einer niedrigen Dosierung (ungefähr 5 mg pro Tag) über mindestens 18 Monate nach Randomisierung beibehalten. Das Ausschleichen von Prednison und die Entscheidung, die Behandlung mit Prednison nach 18 Monaten zu beenden, wurde dem Ermessen des Prüfarztes überlassen.

Alle Patienten wurden bis Monat 28 nachbeobachtet (jeweils 10 bzw. 6 Monate nach der letzten Infusion von Rituximab oder Azathioprin-Dosis). *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonieprophylaxe war bei allen Patienten mit einer CD4+ T-Lymphozytenzahl von weniger als 250 Zellen pro Kubikmillimeter erforderlich.

Der primäre Endpunkt war die Rate schwerwiegender Rückfälle in Monat 28.

Ergebnisse

In Monat 28 trat ein schwerwiegender Rückfall (definiert als Wiederauftreten klinischer und/oder Laboranzeichen einer Vasculitisaktivität ([BVAS] > 0), der zu Organversagen oder -schädigung führen oder lebensbedrohlich sein kann), bei 3 Patienten (5%) in der Gruppe mit Rituximab und bei 17 Patienten (29%) in der Gruppe mit Azathioprin auf (p = 0,0007). Leichte Rückfälle (nicht lebensbedrohlich und ohne schwerwiegende Organschädigung) traten bei sieben Patienten (12%) in der Gruppe mit Rituximab und bei acht Patienten (14%) in der Gruppe mit Azathioprin auf.

Die Kurven der kumulativen Inzidenzraten zeigten, dass die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden Rückfalls bei mit Rituximab behandelten Patienten länger war, beginnend in Monat 2 und bis Monat 28 anhaltend (Abbildung 3).

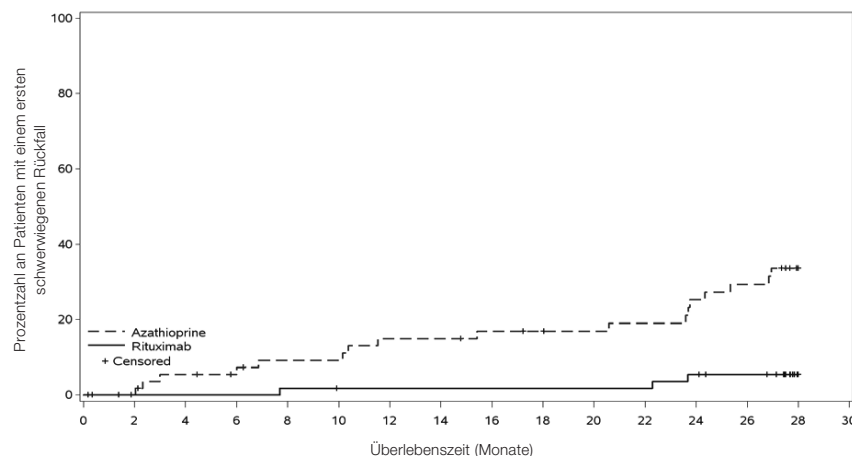
Laboruntersuchungen

Insgesamt entwickelten 6/34 (18%) der in der klinischen Prüfung zur Erhaltungstherapie mit Rituximab behandelten Patienten ADA. In der klinischen Prüfung zur Erhaltungstherapie gab es keine ersichtliche negative Wirkung des Vorhandenseins von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit.

Klinische Erfahrung mit Pemphigus vulgaris

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab in Kombination mit einer kurzzeitigen, niedrig dosierten Behandlung mit Glucocorticoiden (Prednison) wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem, mäßigem bis schwerem Pemphigus (74 Pemphigus vulgaris [PV] und 16 Pemphigus foliaceus [PF]) in dieser randomisierten, offenen, kontrollierten, multizentrischen Studie bewertet.

Abbildung 3: Kumulative Inzidenz des ersten schwerwiegenden Rückfalls im Beobachtungszeitraum



Anzahl an Personen mit einem schwerwiegenden Rückfall															
Azathioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Anzahl an Personen mit Risiko															
Azathioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Anmerkung: Patienten wurden in Monat 28 zensiert, wenn bei ihnen kein Ereignis auftrat.

Die Patienten waren zwischen 19 und 79 Jahre alt und hatten keine vorherige Behandlung gegen Pemphigus erhalten. In der Population mit PV hatten 5 (13%) der Patienten in der Gruppe mit Rituximab und 3 (8%) der Patienten in der Gruppe mit der Standarddosierung von Prednison eine mäßige Erkrankung und 33 (87%) der Patienten in der Gruppe mit Rituximab und 33 (92%) in der Gruppe mit der Standarddosierung von Prednison eine schwere Erkrankung, definiert durch Kriterien nach Harman.

Patienten wurden nach der Baseline Erkrankungsschwere stratifiziert (mäßig oder schwer) und im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Rituximab und niedrig dosiertem Prednison oder der Standarddosierung von Prednison zugeteilt. Patienten, die randomisiert der Gruppe mit Rituximab zugeteilt wurden, erhielten eine initiale intravenöse Infusion von 1.000 mg Rituximab an Tag 1 der Studie, in Kombination mit 0,5 mg/kg/Tag oralem Prednison, ausgeschlichen über 3 Monate bei mäßiger Erkrankung oder 1 mg/kg/Tag orales Prednison, ausgeschlichen über 6 Monate bei schwerer Erkrankung, sowie eine zweite intravenöse Infusion von 1.000 mg an Tag 15 der Studie. Erhaltungsinfusionen von Rituximab von 500 mg wurden in den Monaten 12 und 18 gegeben.

Patienten, die randomisiert der Gruppe mit der Standarddosierung von Prednison zugeteilt wurden, erhielten bei mäßiger Erkrankung eine Initialdosis von 1 mg/kg/Tag oralem Prednison, ausgeschlichen über 12 Monate, oder bei schwerer Erkrankung 1,5 mg/kg/Tag oralem Prednison, ausgeschlichen über 18 Monate. Patienten in der Gruppe mit Rituximab, die einen Rückfall erlitten, konnten eine zusätzliche Infusion von Rituximab von 1.000 mg in Kombination mit einer erneut eingeleiteten oder erhöhten Dosis Prednison erhalten. Erhaltungsinfusionen und Infusionen bei Rückfall wurden frühestens 16 Wochen nach der vorhergehenden Infusion gegeben.

Das primäre Ziel der Studie war eine vollständige Remission (vollständige Epithelialisierung und Abwesenheit neuer und/oder bestehender Läsionen) in Monat 24 ohne Anwendung einer Behandlung mit Prednison für eine Dauer von zwei oder mehr Monaten (CRoff für ≥ 2 Monate).

Ergebnisse

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Rituximab und niedrig dosiertem Prednison gegenüber einer Standarddosierung von Prednison zum Erreichen einer CRoff ≥ Monate in Monat 24 bei Patienten mit PV (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Prozentsatz der Patienten mit PV, die eine Komplettremission ohne Kortikosteroidtherapie für zwei oder mehr Monate in Monat 24 erreichten (Intent-to-Treat-Population – PV)

	Rituximab + Prednison n = 38	Prednison n = 36	p-Wert ^a	95% KI ^b
Anzahl an Patienten mit Ansprechen (Ansprechrate [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	< 0,0001	61,7% (38,4; 76,5)

^a p-Wert resultiert aus dem Fisher-Test mit mittlerer p-Korrektur

^b 95% Konfidenzintervall ist korrigiertes Newcombe-Intervall

Die Anzahl an Patienten mit Rituximab plus niedrig dosiertem Prednison und abgeschlossener Prednison-Therapie oder minimaler Therapie (Prednison-Dosis von 10 mg oder weniger pro Tag), verglichen mit Patienten, die mit der Standarddosis Prednison behandelt wurden, zeigt über die 24-monatige Behandlungsdauer eine steroid-sparende Wirkung von Rituximab (Abbildung 4).

Post-hoc retrospektive Laboruntersuchung

In Monat 18 wurden insgesamt 19/34 (56 %) mit Rituximab behandelten Patienten mit PV positiv auf ADA getestet. Die klinische Relevanz der Bildung von ADA bei mit Rituximab behandelten Patienten mit PV ist unklar.

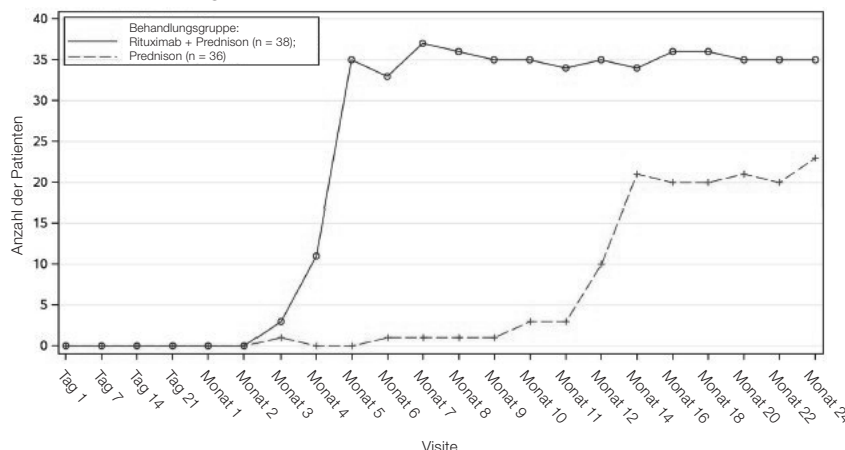
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Non-Hodgkin-Lymphom

Auf der Grundlage einer Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 298 Patienten mit einem NHL, die eine oder mehrere Infusionen Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie erhielten (die verabreichten Dosierungen von Rituximab betrug 100 bis 500 mg/m²), waren die typischen Populations-schätzungen zu nicht spezifischer Clearance (CL1) sowie spezifischer Clearance (CL2), die wahrscheinlich durch B-Zellen oder Tumorlast beeinflusst wurden, 0,14 l/Tag bzw. 0,59 l/Tag und das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (V1) 2,7 l. Die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit von Rituximab betrug 22 Tage (Schwankungsbereich 6,1 bis 52 Tage). Unter anderem trugen die Ausgangswerte der Zahl an CD19-positiven Zellen sowie die Größe messbarer Tumorläsionen zur Variabilität in der CL2 von Rituximab bei. Dies wurde anhand von Daten von 161 Patienten, die einmal wöchentlich 375 mg/m² Rituximab als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen erhielten, erhoben. Patienten mit einer höheren CD19-positiven Zellzahl oder größeren Tumorläsionen hatten eine höhere CL2. Jedoch zeigte sich für CL2 eine große interindividuelle Variabilität nach Korrektur bezüglich CD19-positiver Zellzahl oder Größe der Tumorläsionen. V1 variierte in Bezug auf Körperoberfläche und CHOP-Therapie. Diese Variabilität in V1 (27,1 % bzw. 19,0 %), hervorgerufen durch die Spannbreite in den Körperoberflächen (1,53 bis 2,32 m²) sowie gleichzeitig verabreichter CHOP-Therapie war aber relativ gering. Alter, Geschlecht und WHO-Performance-Status zeigten keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Rituximab. Die Analyse legt nahe, dass eine Dosisanpassung von Rituximab bezüglich einer dieser untersuchten Kovariaten keine bedeutsame Verringerung der pharmakokinetischen Variabilität von Rituximab bewirkt.

Rituximab wurde bei 203 Patienten mit NHL, die zuvor noch kein Rituximab erhalten hatten, viermal in wöchentlichen Abständen in einer Dosierung von 375 mg/m² als intravenöse Infusion verabreicht und führte nach der vierten Infusion zu einer durchschnittlichen C_{max} von 486 µg/ml (Schwankungsbereich 77,5 bis 996,6 µg/ml). Drei bis sechs Monate nach Beendigung der letzten Behandlung war Rituximab noch im Serum von Patienten messbar.

Abbildung 4: Anzahl an Patienten mit abgeschlossener Corticosteroid-Therapie oder unter minimaler Therapie mit Corticosteroiden (≤ 10 mg/Tag) im Beobachtungszeitraum



Nach achtmaliger Verabreichung von Rituximab in wöchentlichen Abständen bei 37 Patienten mit einem NHL in einer Dosierung von 375 mg/m² als intravenöse Infusion erhöhte sich die durchschnittliche C_{max} mit jeder weiteren Infusion und betrug zwischen durchschnittlich 243 µg/ml (Schwankungsbereich 16–582 µg/ml) nach der ersten Infusion und bis zu 550 µg/ml (Schwankungsbereich 171–1.177 µg/ml) nach der achten Infusion.

Rituximab zeigte bei einem Vergleich zwischen einer Verabreichung von sechs Infusionen von je 375 mg/m² Rituximab in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie und einer Verabreichung als Monotherapie ein ähnliches pharmakokinetisches Profil.

Chronische lymphatische Leukämie

Bei Patienten mit CLL wurde Rituximab im ersten Behandlungszyklus, kombiniert mit Fludarabin und Cyclophosphamid, als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m² verabreicht. Die Dosierung wurde in den folgenden 5 Behandlungszyklen auf 500 mg/m² je Zyklus erhöht. Die mittlere C_{max} (n = 15) betrug nach der fünften Infusion von 500 mg/m² 408 µg/ml (Schwankungsbereich 97–764 µg/ml) und die durchschnittliche terminale Halbwertszeit betrug 32 Tage (Schwankungsbereich 14–62 Tage).

Rheumatoide Arthritis

Im Anschluss an zwei intravenöse Infusionen von Rituximab zu je 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen betrug die durchschnittliche terminale Halbwertszeit 20,8 Tage (Schwankungsbereich 8,58 bis 35,9 Tage), die durchschnittliche systemische Clearance belief sich auf 0,23 l/Tag (Schwankungsbereich 0,091 bis 0,67 l/Tag) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht auf 4,6 l (Schwankungsbereich 1,7 bis 7,51 l). Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik anhand der gleichen Daten ergab ähnliche Durchschnittswerte für die systemische Clearance und die Halbwertszeit, nämlich 0,26 l/Tag bzw. 20,4 Tage. Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik ergab, dass die Körperoberfläche und

das Geschlecht die signifikantesten Kovariaten waren, mit denen sich die interindividuellen Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter erklären ließen. Nach Abgleich der Körperoberflächen hatten männliche Probanden ein größeres Verteilungsvolumen und eine schnellere Clearance als weibliche Probanden. Die geschlechtsbedingten pharmakokinetischen Unterschiede werden nicht als klinisch bedeutsam eingestuft, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde in vier Studien nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg an den Tagen 1 und 15 untersucht. In allen diesen Studien verlief die Pharmakokinetik von Rituximab über den untersuchten begrenzten Dosisbereich proportional zur Dosis. Die mittlere C_{max} von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 157 bis 171 µg/ml für die Dosis von 2 x 500 mg und von 298 bis 341 µg/ml für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Nach der zweiten Infusion lag die mittlere C_{max} im Bereich von 183 bis 198 µg/ml für die Dosis von 2 x 500 mg und von 355 bis 404 µg/ml für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 15 bis 16 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 500 mg und 17 bis 21 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 1.000 mg. Die mittlere C_{max} war bei beiden Dosierungen nach der zweiten Infusion 16 bis 19 % höher als nach der ersten Infusion.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde außerdem nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg bei erneuter Behandlung im zweiten Behandlungszyklus untersucht. Die mittlere C_{max} von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 170 bis 175 µg/ml für die Dosis von 2 x 500 mg und von 317 bis 370 µg/ml für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die C_{max} nach der zweiten Infusion betrug 207 µg/ml für die Dosis von 2 x 500 mg und reichte von 377 bis 386 µg/ml für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit nach der zweiten Infusion im zweiten Behandlungszyklus be-

trug 19 Tage für die Dosisgruppe mit 2 × 500 mg und reichte von 21 bis 22 Tage für die Dosisgruppe mit 2 × 1.000 mg. Die pharmakokinetischen Parameter von Rituximab während der beiden Behandlungszyklen waren vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Parameter in der Patientenpopulation, die ungenügend auf eine Anti-TNF- Behandlung angesprochen hatte, waren nach Anwendung des gleichen Therapieschemas (2 × 1.000 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen) ähnlich und beliefen sich auf 369 µg/ml für die durchschnittliche maximale Serumkonzentration und 19,2 Tage für die durchschnittliche terminale Halbwertszeit.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 97 Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die 375 mg/m² Rituximab einmal wöchentlich über vier Wochen erhielten, lag die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit bei 23 Tagen (Bereich 9 bis 49 Tage). Die mittlere Clearance und das Verteilungsvolumen von Rituximab lagen bei jeweils 0,313 l/Tag (Bereich 0,116 bis 0,726 l/Tag) bzw. 4,50 l (Bereich 2,25 bis 7,39 l). Die pharmakokinetischen Parameter von Rituximab bei diesen Patienten scheinen denen von Patienten mit rheumatoider Arthritis ähnlich zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es konnte gezeigt werden, dass Rituximab für das auf B-Zellen vorhandene CD20-Antigen hochspezifisch ist. In Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen wurde keine andere Wirkung als der erwartete pharmakologische B-Zell-Verlust im peripheren Blut und im Lymphgewebe beobachtet.

Studien über die Entwicklungstoxizität sind bei Cynomolgus-Affen durchgeführt worden, denen Dosen von bis zu 100 mg pro kg Körpergewicht verabreicht wurden (Behandlung vom 20. bis 50. Trächtigkeitstag), ohne dass Hinweise auf eine fetale Toxizität aufgrund von Rituximab beobachtet wurden. Hingegen wurde ein dosisabhängiger pharmakologischer Rückgang der B-Zellen in den lymphatischen Organen der Feten festgestellt, der postnatal persistierte und bei den neugeborenen Tieren von einem Abfall der IgG-Spiegel begleitet war. Bei diesen Tieren normalisierte sich die Anzahl der B-Zellen innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt, ohne die Immunisierungsreaktion zu beeinträchtigen.

Standardtests zur Untersuchung der Mutagenität wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Es wurden keine Langzeituntersuchungen an Tieren durchgeführt, die das karzinogene Potenzial von Rituximab bestimmen.

Spezifische Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Rituximab auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. In allgemeinen Studien zur Toxizität an Cynomolgus-Affen wurden keine schädlichen Wirkungen auf die Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Tieren beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
 Trinatriumcitrat-Dihydrat
 Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zwischen Rituximab und Polyvinylchlorid- oder Polyethylen-Beuteln oder Infusions-Sets wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
 4 Jahre

Verdünntes Arzneimittel

Die infusionsbereite Lösung von Rituximab in 0,9%iger Natriumchloridlösung ist bei 2 °C–8 °C physikalisch und chemisch 30 Tage und danach bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) 24 Stunden stabil.

Die infusionsbereite Lösung von Rituximab in 5%iger D-Glukoselösung ist bei 2 °C–8 °C physikalisch und chemisch 24 Stunden und danach bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) 12 Stunden stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Butyl-Gummistopfen mit 500 mg Rituximab in 50 ml. Packungen mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Truxima wird in sterilen, pyrogenfreien Durchstechflaschen ohne Konservierungsmittel zum einmaligen Gebrauch zur Verfügung gestellt.

Die erforderliche Menge von Truxima ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und in einem Infusionsbehälter, der sterile, pyrogenfreie 0,9%ige wässrige Natriumchloridlösung zur Injektion (9 mg/ml, 0,9%) oder 5%ige wässrige Glukoselösung enthält, auf eine berechnete Rituximab-Konzentration von 1 bis 4 mg/ml zu verdünnen. Zur Mischung der Lösung sollte

der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Sterilität der zubereiteten Lösungen ist unbedingt sicherzustellen. Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatisch wirkenden Substanzen enthält, muss unter sterilen Bedingungen gearbeitet werden. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Niederschläge oder Verfärbung untersucht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
 1062 Budapest
 Váci út 1–3.
 WestEnd Office Building B torony
 Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1167/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 17. Februar 2017
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: –

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt