1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ruxience® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ruxience® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ruxience 100-mg-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab.
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Rituximab.

Ruxience 500-mg-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab.
Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/ Mensch). Dieser Antikörper stellt ein glykosyliertes Immunglobulin dar, dessen konstante Bereiche aus humanem IgG_1 und die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen bestehen. 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 weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis hellbräunlich-gelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

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

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

Ruxience ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen 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.

Ruxience ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP
(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Ruxience ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren) mit fortgeschrittenem, CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma), Burkitt-Lymphom(BL)/ Burkitt-Leukämie (reife B-Zell akute lymphatische Leukämie – BAL) oder Burkitt-like-Lymphom (BLL) angezeigt.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

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

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Rheumatoide Arthritis

Ruxience 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 Ruxience in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Ruxience in Kombination mit Glukokortikoiden wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Ruxience in Kombination mit Glukokortikoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) mit schwerer aktiver GPA (Wegenersche Granulomatose) und MPA.

Pemphigus vulgaris

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Infusionen von Ruxience 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

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

Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie
Bei erwachsenen Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom oder einer chronischen lymphatischen Leukämie sollte eine Prämedikation mit Glukokortikoiden in Erwägung gezogen werden, wenn Ruxience nicht in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, die ein Glukokortikoid enthält.

Bei pädiatrischen Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom sollte eine Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum (= Diphenhydramin oder ein Äquivalent) 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion mit Ruxience angewendet werden. Zusätzlich sollte Prednison wie in Tabelle 1 beschrieben gegeben werden.

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 > 25×10^9/l aufweisen, wird die intravenöse Gabe von 100 mg Prednison/ Prednisolon kurz vor der Infusion von Ruxience empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/ oder eines Zytokin-Freisetzungs-Syndroms zu verringern.

Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) und Pemphigus vulgaris
Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu verringern, sollten Patienten mit rheumatoider Arthritis, GPA oder MPA oder Pemphigus vulgaris eine intravenöse Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor jeder Infusion von Ruxience beendet sein muss.

Bei erwachsenen Patienten mit GPAoder MPA wird empfohlen, vor der ersten Infusion von Ruxience 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 Ruxience verabreicht werden). Danach soll während und nach der 4-wöchigen Induktionstherapie mit Ruxience orales Prednison 1 mg/kg/Tag verabreicht werden (nicht mehr als 80 mg/Tag; je nach klinischer Notwendigkeit so schnell wie möglich ausschleichen).

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit GPA/MPA und erwachsenen Patienten mit PV wird während und nach der Behandlung mit Ruxience, falls erforderlich, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) gemäß lokalen klinischen Empfehlungen empfohlen.

Vor der ersten i.v. Infusion von Ruxience wird bei Kindern und Jugendlichen mit GPA oder MPA zur Behandlung von schweren Symptomen einer Vaskulitis Methylprednisolon i.v. über einen Zeitraum von 3 Tagen in einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag (nicht mehr als 1 g/Tag) verabreicht. Vor der ersten Infusion von Ruxience können bis zu 3 zusätzliche Tagesdosen von 30 mg/kg Methylprednisolon i.v. verabreicht werden.

Nach Beendigung der Verabreichung von Methylprednisolon i.v. soll Kindern und Jugendlichen orales Prednison 1 mg/kg/Tag (nicht mehr als 60 mg/Tag) verabreicht und, je nach klinischer Notwendigkeit, so schnell wie möglich ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Es ist wichtig, die Etiketten des Arzneimittels zu überprüfen, um sicherzustellen, dass der Patient die richtige, ihm verschriebene Darreichungsform erhält.

Dosisanpassungen während der Behandlung
Eine Dosisreduktion von Ruxience wird nicht empfohlen. Wenn Ruxience in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, sollten für die Chemotherapeutika die üblichen Dosisreduktionen angewendet werden.

Non-Hodgkin-Lymphom

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Kombinationstherapie
Für eine Induktionstherapie mit Ruxience in Kombination mit einer Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosierung von Ruxience 375 mg/m^2 Körperoberfläche pro Zyklus über bis zu 8 Zyklen sowohl für eine Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom als auch bei Patienten mit einem rezidivierenden/ refraktären follikulären NHL.

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

Erhaltungstherapie

- Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom

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

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Die empfohlene Dosierung von Ruxience in der Erhaltungstherapie beträgt für Patienten mit einem rezidivierenden/ refraktären follikulären Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, 375 mg/m^2 Körperoberfläche einmal alle 3 Monate (Beginn 3 Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren (insgesamt 8 Infusionen).

Monotherapie

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Für eine Induktionstherapie mit Ruxience 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/m^2 Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 4 Wochen.

Für Patienten mit einem rezidivierenden/ refraktären follikulären Lymphom, die auf eine vorangegangene Behandlung mit Rituximab als Monotherapie angesprochen haben, beträgt die empfohlene Dosierung von Ruxience als Monotherapie bei Wiederaufnahme der Behandlung 375 mg/m^2 Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

Ruxience sollte in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie- angewendet werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 375 mg/m^2 Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus, über 8 Zyklen, nach der intravenösen Infusion der Glukokortikoid-Komponente der CHOP-Therapie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab bei der Behandlung des diffusen großzelligen B--Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms wurde nicht in Kombination mit anderen Chemotherapien untersucht

Chronische lymphatische Leukämie

Die empfohlene Dosierung von Ruxience in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl für nicht vorbehandelte als auch für rezidivierende/ refraktäre Patienten beträgt 375 mg/m^2 Körperoberfläche, verabreicht am Tag 0 des ersten Chemotherapiezyklus, gefolgt von einer Dosierung von 500 mg/m^2 Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 jedes nachfolgenden Chemotherapiezyklus über insgesamt 6 Zyklen. Die Chemotherapie sollte nach der Infusion von Ruxience erfolgen.

Rheumatoide Arthritis

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

Ein Behandlungszyklus mit Ruxience besteht aus zwei intravenösen Infusionen zu je 1.000 mg. Die empfohlene Dosierung von Ruxience beträgt 1.000 mg mittels intravenöser Infusion, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 1.000 mg 2 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 (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA)

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

Induktion einer Remission bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosierung von Ruxience zur Remissionsinduktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit GPA und MPA beträgt 375 mg/m2 Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen).

Erhaltungstherapie bei Erwachsenen
Nach Induktion einer Remission mit Ruxience, darf eine Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit GPA und MPA frühestens 16 Wochen nach der letzten Infusion von Ruxience eingeleitet werden.

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

Zwei intravenöse Infusionen von je 500 mg Ruxience sollten im Abstand von 2 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 500 mg alle 6 Monate. Die Patienten sollten Ruxience 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 Ruxience von bis zu 5 Jahren in Erwägung ziehen.

Pemphigus vulgaris

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

Die empfohlene Dosierung von Ruxience zur Behandlung eines Pemphigus vulgaris beträgt 1.000 mg mittels intravenöser Infusion, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 1.000 mg 2 Wochen später, in Kombination mit einem ausschleichenden Glukokortikoidzyklus.

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 Glukokortikoid-Dosis des Patienten wieder aufzunehmen oder zu erhöhen.

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

Besondere Personengruppen

Kinder und Jugendliche

Non-Hodgkin-Lymphom

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem CD20-positivem DLBCL/BL/BAL/BLL, sollte Ruxience in Kombination mit einer systemischen Lymphom-Malin-B(LMB)-Chemotherapie (siehe Tabellen 1 und 2) angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Ruxience beträgt 375 mg/m² KOF, angewendet als intravenöse Infusion. Außer der mit der KOF verbundenen, sind keine Dosisanpassungen von Ruxience erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monate bis unter 18 Jahren ist nur in den Indikationen nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes CD20-positives DLBCL/BL/BAL/BLL nachgewiesen. Für Patienten unter 3 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Ruxience sollte nicht bei pädiatrischen Patienten mit CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom im Alter von unter 6 Monaten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 Dosierung von Ruxience bei pädiatrischen Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

Zyklus	Behandlungstag	Anwendungsdetails
Vorphase (COP)	Keine Anwendung von Ruxience	-
Induktionsphase 1 (COPDAM1)	Tag -2 (entsprechend Tag 6 der Vorphase) 1. Infusion von Ruxience	Während der Induktionsphase 1 wird Prednison als Teil der Chemotherapie angewendet und ist vor Ruxience anzuwenden.
	Tag 1 2. Infusion von Ruxience	Ruxience wird 48 Stunden nach der 1. Infusion von Ruxience angewendet.
Induktionsphase 2 (COPDAM2)	Tag -2 3. Infusion von Ruxience	In der Induktionsphase 2 wird Prednison nicht zeitgleich mit Ruxience angewendet.
	Tag 1 4. Infusion von Ruxience	Ruxience wird 48 Stunden nach der 3. Infusion von Ruxience angewendet.
Konsolidierungsphase 1 (CYM/CYVE)	Tag 1 5. Infusion von Ruxience	Prednison wird nicht zeitgleich mit Ruxience angewendet.
Konsolidierungsphase 2 (CYM/CYVE)	Tag 1 6. Infusion von Ruxience	Prednison wird nicht zeitgleich mit Ruxience angewendet.
Erhaltungsphase 1 (M1)	Tag 25 bis 28 der Konsolidierungsphase 2 (CYVE) Keine Anwendung von Ruxience	Beginnt, wenn sich die peripheren Werte nach der Konsolidierungsphase 2 erholt haben (CYVE) mit ANC > 1,0 x 10^9/l und Thrombozyten > 100 x 10^9/l
Erhaltungsphase 2 (M2)	Tag 28 der Erhaltungsphase 1 (M1) Keine Anwendung von Ruxience	-
ANC (Absolute Neutrophil Count) = Absolute Neutrophilenzahl; COP = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; COPDAM = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Doxorubicin, Methotrexat; CYM = CYtarabin (Aracytin, Ara-C), Methotrexat; CYVE = CYtarabin (Aracytin, Ara-C), VEposid (VP16)		

Tabelle 2 Behandlungsplan für pädiatrische Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom: Gleichzeitige Chemotherapie mit Ruxience

Behandlungsplan	Stadium der Patienten	Anwendungsdetails
Gruppe B	Stadium III mit hohem LDH-Spiegel (> N x 2), Stadium IV ZNS-negativ	Vorphase gefolgt von 4 Phasen: 2 Induktionsphasen (COPADM) mit HDMTX 3 g/m^2 und 2 Konsolidierungsphasen (CYM)
Gruppe C	Gruppe C1: BAL ZNS-negativ, Stadium IV & BAL ZNS-positiv und CSF-negativ	Vorphase gefolgt von 6 Phasen: 2 Induktionsphasen (COPADM) mit HDMTX 8 g/m^2, 2 Konsolidierungsphasen (CYVE) und 2 Erhaltungsphasen (M1 und M2)
	Gruppe C3: BAL CSF-positiv, Stadium IV CSF-positiv	
Aufeinanderfolgende Phasen sollten durchgeführt werden, sobald die Blutwerte sich erholt haben und der Zustand des Patienten es erlaubt, mit Ausnahme der Erhaltungsphasen, die in 28-tägigen Intervallen verabreicht werden.		
BAL = Burkitt-Leukämie (reife B-Zell akute lymphatische Leukämie); CSF = Zerebrospinalflüssigkeit; ZNS = zentrales Nervensystem; HDMTX = hochdosiertes Methotrexat; LDH = Laktatdehydrogenase		

Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Induktion einer Remission

Die empfohlene Dosierung von Ruxience zur Remissionsinduktionstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer aktiver GPA oder MPA beträgt 375 mg/m^2 Körperoberfläche einmal wöchentlich als i.v. Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren in anderen Indikationen als schwerer aktiver GPA oder MPA ist nicht erwiesen.

Ruxience sollte bei Kindern unter 2 Jahren mit schwerer aktiver GPA oder MPA nicht angewendet werden, da die Möglichkeit einer unzureichenden Immunantwort gegenüber Kinderimpfungen gegen häufige, durch Impfungen vermeidbare Kinderkrankheiten (z. B. Masern, Mumps, Röteln und Poliomyelitis), besteht (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Alle Anwendungsgebiete

Die zubereitete Lösung von Ruxience 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-Freisetzungs-Syndroms zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Anzeichen von schweren Nebenwirkungen entwickeln, insbesondere schwere Dyspnoe, Broncho-

spasmus 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.

Non-Hodgkin-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie, rheumatoide Arthritis, Pemphigus vulgaris bei Erwachsenen, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

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.

Nachfolgende Infusionen

Weitere Infusionen von Ruxience 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.

Non-Hodgkin-Lymphom - Pädiatrische Patienten

Erste Infusion

Die empfohlene initiale Infusionsrate beträgt 0,5 mg/kg/h (maximal 50 mg/h); wenn keine Überempfindlichkeit oder infusionsbedingte Reaktionen auftreten, kann diese alle 30 Minuten um 0,5 mg/kg/h bis zu einem Maximum von 400 mg/h erhöht werden.

Nachfolgende Infusionen

Nachfolgende Dosen von Ruxience können mit einer Initialrate von 1 mg/kg/h (maximal 50 mg/h) angewendet werden; sie können alle 30 Minuten um 1 mg/kg/h bis zu einem Maximum von 400 mg/h erhöht werden.

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 Ruxience 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

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 bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopische Polyangiitis (MPA) und Pemphigus vulgaris (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Alle Patienten, die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der GPA, der MPA oder des Pemphigus vulgaris Ruxience 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).

Nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und Autoimmunerkrankungen (einschließlich systemischem Lupus erythematodes [SLE] und Vaskulitis) und während der Anwendung von Rituximab nach Markteinführung bei Patienten mit NHL und CLL (bei denen die Mehrzahl der Patienten Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder im Rah-

men einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation erhalten hatte) wurde in sehr seltenen Fällen über Fälle von PML mit tödlichem Ausgang 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 Ruxience 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 Ruxience 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.

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 und/ oder kardiotoxischer Chemotherapie engmaschig überwacht werden (siehe unten, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion).

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). Ruxience 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 Grunderkrankungen 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 Ruxience zu bestimmen.

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

Für Informationen zu progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), siehe oben, Abschnitt zu PML.

Nach der Anwendung von Rituximab wurden Fälle von enteroviraler Meningoenzephalitis berichtet, einschließlich Todesfälle.

Hepatitits-B-Infektionen
Bei Patienten, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich Fälle 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 Ruxience 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 Ruxience 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.

Falsch-negative serologische Tests von Infektionen
Aufgrund des Risikos falsch-negativer serologischer Testergebnisse zu Infektionen sind bei Patienten mit Symptomen, die auf eine seltene Infektionskrankheit, z. B. West-Nil-Virus und Neuroborreliose, hinweisen, alternative diagnostische Verfahren in Betracht zu ziehen.

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.

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-Freisetzungs-Syndrom klinisch nicht von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen unterscheiden lässt.

Diese Reaktionen schließen Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, 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 anderen Symptomen (siehe Abschnitt 4.8).

Das schwere Zytokin-Freisetzungs-Syndrom ist gekennzeichnet durch schwere Dyspnoe, die häufig von Bronchospasmus und Hypoxie zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödemen 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 Tumorinfiltration können eine schlechtere Prognose haben und sollen unter besonderer Vorsicht behandelt werden.

Bei Patienten, die ein schweres Zytokin-Freisetzungs-Syndrom 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-Freisetzungs-Syndroms.

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-Freisetzungs-Syndroms 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 Behandlungszyklus aufgeteilt auf 2 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-Freisetzungs-Syndroms, 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 Bronchodilatatoren und Glukokortikoiden erforderlich werden. Siehe auch Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, 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-Freisetzungs-Syndrom 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 Glukokortikoide, für den sofortigen Einsatz zur Verfügung stehen. Klinische Manifestationen einer Anaphylaxie können denen eines Zytokin-Freisetzungs-Syndroms (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 Ruxience in Erwägung gezogen werden.

Hämatologische Toxizitäten
Obwohl Rituximab als Monotherapie nicht myelosuppressiv wirkt, sollte eine geplante Behandlung von Patienten mit einer Zahl der neutrophilen Granulozyten < 1,5 × 10^9/l und/ oder einer Zahl der Thrombozyten < 75 × 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 vermutlich reduzierter Knochenmarkfunktion angewendet, ohne dass eine Myelotoxizität induziert wurde.

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

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 Ruxience behandelt werden, können eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen erhalten, jedoch können die Ansprechraten auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer nicht randomisierten Studie hatten erwachsene 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.

Kinder und Jugendliche
Für Patienten unter 3 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) 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 anderer chemischer 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 Bronchodilatatoren und Glukokortikoiden erforderlich 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 Ruxience 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 Glukokortikoide, sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen, falls es während der Anwendung von Ruxience zu einer allergischen Reaktion kommt.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Rituximab 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 ischämisch 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 Ruxience das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen durch Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten während der Anwendung von Ruxience engmaschig überwacht werden. Da es während der Infusion von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen eines antihypertensiven Arzneimittels 12 Stunden vor einer Infusion von Ruxience in Erwägung gezogen werden.

IRR bei Patienten mit GPA, MPA und Pemphigus vulgaris waren vergleichbar zu den in klinischen Studien und nach der Markteinführung beobachteten Reaktionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8).

Späte Neutropenie
Vor jedem Zyklus mit Ruxience 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).

Immunisierung
Der Arzt sollte den Impfstatus von Patienten überprüfen und bei den Patienten nach Möglichkeit vor Einleitung einer Behandlung mit Ruxience alle erforderlichen Impfungen, gemäß der gültigen Impfempfehlungen für Schutzimpfungen, vornehmen. Die Impfungen sollten mindestens vier Wochen vor der ersten Anwendung von Ruxience 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 Ruxience oder bei verringerten peripheren B-Zell-Werten nicht empfohlen.

Patienten, die mit Ruxience behandelt werden, können eine Impfung mit inaktivierten Impfstoffen erhalten, jedoch können die Ansprechraten 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 KLH (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 Ruxience mit anderen antirheumatischen Behandlungen als die in den Abschnitten Anwendungsgebiete und Dosierung bei rheumatoider Arthritis angegebenen wird nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor, um die Sicherheit der sequenziellen Anwendung anderer DMARDs (einschließlich TNF-Hemmern und anderer 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.
Die verfügbaren Daten weisen jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignome bei Anwendung von Rituximab in Autoimmunindikationen hin, welches über das Risiko hinausgeht, das mit der zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung assoziiert ist.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

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 Anti-Maus-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 Ruxience 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 diesen Gründen sollte Ruxience nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Die wenigen verfügbaren Daten zum Übertritt von Rituximab in die Muttermilch deuten auf eine sehr geringe Rituximab-Konzentration in der Milch hin (relative Dosis für den Säugling unter 0,4 %). Die wenigen Follow-Up-Fälle bei Säuglingen, die gestillt wurden, beschreiben bis zum Alter von 2 Jahren ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung. Da diese Daten begrenzt sind und das Langzeitergebnis bei gestillten Säuglingen immer noch unbekannt ist, wird Stillen während der Behandlung mit Rituximab und möglichst für weitere 6 Monate nach der Behandlung mit Rituximab nicht empfohlen.

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 bei Erwachsenen mit Non-Hodgkin-Lymphom und chronischer lymphatischer 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-Freisetzungs-Syndrom, 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 Monotherapeutikum oder in Kombination mit Chemotherapeutika sind in Tabelle 3 zusammengefasstDie 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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, siehe Fußnoten.

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit einer NHL- oder mit einer CLL-Erkrankung beobachtet wurden, die Rituximab als Mono-/ Erhaltungstherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten

MedDRA 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	Enterovirale Meningoenzephalitis[2, 3]
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[4]	Späte Neutropenie[4]
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktionen[5], Angioödem	Überempfindlichkeit		Anaphylaxie	Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungs-Syndrom[5], Serumkrankheit	Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie[5]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsödem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie				
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle	Störung der Geschmacksempfindung		Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung[6]	Kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne[6]
Augenerkrankungen		Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis			Schwerer Sehverlust[6]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Ohrenschmerzen				Gehörverlust[6]
Herzerkrankungen		+Myokardinfarkt[5 und 7], Arrhythmie, +Vorhofflimmern, Tachykardie, +Herzerkrankung	+Linksventrikuläres Versagen, +supraventrikuläre Tachykardie, +ventrikuläre Tachykardie, +Angina, +Myokardischämie, Bradykardie	Schwere Herzerkrankungen[5 und 7]	Herzinsuffizienz[5 und 7]	
Gefäßerkran-kungen		Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie			Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytoklastische Vaskulitis	

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus[5], Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis	Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie	Interstitielle Lungenerkrankung[8]	Respiratorische Insuffizienz[5]	Lungeninfiltrate
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung	Vergrößerung des Abdomens		Magen-Darm-Perforation[8]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Exanthem, [+]Alopezie	Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, [+]Hauterkrankungen			Schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) [8]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		muskuläre Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen[5]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen	Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserschei-nungen, [+]Fatigue, [+]Frösteln, [+]Multiorganversagen[5]	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 primärer Infektionen, die Häufigkeitsangabe beruht auf dem R-FC-Arm bei rezidivierender/ refraktärer CLL
[2]Siehe auch unten, Abschnitt „Infektionen"
[3]Während der Überwachung nach der Markteinführung beobachtet
[4]Siehe auch unten, Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen"
[5]Siehe auch unten, Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen". Seltene Todesfälle wurden berichtet
[6]Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Trat zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der Rituximab Therapie auf
[7]Beobachtet vor allem bei Patienten mit vorausgegangenen kardialen Problemen und/ oder kardiotoxischer Chemotherapie, und waren meistens mit IRR verbunden
[8]Einschließlich Todesfällen

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen während klinischer Studien berichtet, jedoch ähnlich oder weniger häufig als im Rituximab-Behandlungsarm verglichen zum Kontrollarm: Hämatotoxizität, 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-Freisetzungs-Syndrom, Nierenversagen und respiratorische Insuffizienz wurden mit einer geringeren oder unbekannten 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. 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]), Enteroviren (Meningoenzephalitis) oder das Hepatitis-C-Virus (siehe Abschnitt 4.4) 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 Kombination 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 Studien 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 x 10^9/l liegt) oder ein verzögertes Auftreten einer Neutropenie (definiert als Neutrophilenzahl unter 1 x 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 Nebenwirkungen (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, Myokarderkrankung oder Manifestation einer Koronararterienerkrankung, 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 reversiblem Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversiblem 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 Unterhautgewebes
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 und älter)
Die Inzidenz der Nebenwirkungen insgesamt (alle Schweregrade) war bei älteren Patienten und bei jüngeren Patienten (unter 65 Jahren) 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 und älter)
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 (unter 65 Jahren).

Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten mit DLBCL/BL/BAL/BLL

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine multizentrische, offene randomisierte Studie zu Chemotherapie nach dem Lymphom Malin B (LMB)-Schema mit oder ohne Rituximab wurde bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren) mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem CD20-positivem DLBCL/BL/BAL/BLL durchgeführt.

Insgesamt erhielten 309 pädiatrische Patienten Rituximab und wurden in die Population der Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die pädiatrischen Patienten, die randomisiert entweder dem LMB-Chemotherapiearm mit Rituximab oder dem einarmigen Studienteil zugeteilt wurden, erhielten Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und bekamen insgesamt sechs intravenöse Infusionen von Rituximab (jeweils zwei während der beiden Induktionsphasen und jeweils eine während der beiden Konsolidierungsphasen des LMB-Schemas).

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren) mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem CD20-positivem DLBCL/BL/BAL/BLL stimmt insgesamt in Art, Erscheinungsform und Schweregrad mit dem bekannten Sicherheitsprofil von erwachsenen Patienten mit NHL und CLL überein. Die zusätzliche Gabe von Rituximab zur Chemotherapie führte, verglichen mit Chemotherapie allein, zu einem erhöhten Risiko bestimmter Ereignisse, darunter Infektionen (einschließlich Sepsis).

Erfahrungen bei der rheumatoiden 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 mittelschwerer bis 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 2 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 x 1.000 mg Rituximab im Abstand von 2 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 4 aufgelistet. 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Nebenwirkungen, die nur während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden und für die keine Häufigkeiten berechnet werden konnten, sind unter „nicht bekannt" aufgeführt, siehe Fußnoten.

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.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Rituximab erhielten, berichtet wurden

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen	Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tinea pedis			PML, Hepatitis-B-Reaktivierung	Schwerwiegende Virusinfektion[1,2] Enterovirale Meningoenzephalitis[2]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie[3]		Späte Neutropenie[4]	Serumkrankheit-ähnliche Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems	[5]Infusionsbedingte Reaktionen (Hypertonie, Übelkeit, Hautausschlag, Fieber, Juckreiz, Urtikaria, Rachenreizung, Hitzewallung, Hypotonie, Rhinitis, Rigor, Tachykardie, Müdigkeit, oropharyngeale Schmerzen, peripheres Ödem, Erythem)		[5]Infusionsbedingte Reaktionen (generalisiertes Ödem, Bronchospasmus, pfeifende Atmung, Kehlkopfödem, 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 Unterhautgewebes		Alopezie			toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom[7]	
Skelettmuskula-tur- und Bindegewebserkrankungen		Arthralgie/ Schmerzen der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis, Bursitis				

Untersuchungen	Verringerte IgM-Spiegel[6]	Verringerte IgG-Spiegel[6]				

[1] Siehe auch unten, Abschnitt Infektionen.
[2] Während der Überwachung nach der Markteinführung beobachtet.
[3] Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Laborwerten, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen in klinischen Prüfungen erhoben wurden.
[4] Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Daten nach der Markteinführung.
[5] 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.
[6] Schließt Beobachtungen, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen erhoben wurden, ein.
[7] Einschließlich Todesfällen

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 4). Bei 1 135 (36 %) von den 3 189 mit Rituximab behandelten Patienten kam es zu mindestens 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 Glukokortikoid 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, die 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 aus klinischen Studien berichteten 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.

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Virusinfektinen bei Patienten mit RA, die mit Rituximab behanelt wurden, berichtet.

Es wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie 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 Erythematodes (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 reversiblem Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversiblem 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.

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 Unterhautgewebes
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 (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit GPA/MPA basiert auf Daten von Patienten aus 3 klinischen Studien und aus der Überwachung nach der Markteinführung.

Induktion einer Remission bei Erwachsenen (GPA/MPA-Studie 1)
In der GPA/MPA-Studie 1 wurden 99 erwachsene Patienten zur Induktion einer Remission von GPA und MPA mit Rituximab (375 mg/m^2 einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen) und Glukokortikoiden behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Bei den Nebenwirkungen aus der GPA/MPA-Studie 1, die in Tabelle 5 mit der Häufigkeitskategorie „häufig" oder „sehr häufig" aufgeführt sind, 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.

Die Nebenwirkungen, die nur während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden und für die keine Häufigkeiten berechnet werden konnten, sind unter „nicht bekannt" aufgeführt, siehe Fußnoten.

Tabelle 5 Nebenwirkungen, die nach 6 Monaten bei ≥ 5 % der in der GPA/MPA-Studie 1 mit Rituximab behandelten erwachsenen Patienten mit einer größeren Häufigkeit auftraten als in der Gruppe mit Vergleichspräparat (Rituximab n = 99), oder während der Überwachung nach der Markteinführung auftraten.

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitre Erkrankungen		Harnwegsinfektionen, Bronchitis, Herpes zoster, Nasopharingitis	Schwerwiegende Virusinfektion[1,2], enterovirale Meningoenzephalitis[1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin-Freisetzungs-Syndrom	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie	
Psychatrische Störungen	Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Tremor		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Flush	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Dyspnoe, Epistaxis	Nasenverstopfung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Dyspepsie, Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen, Arthralgie, Rückenschmerzen	Muskelschwäche, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerzen in den Gliedmaßen	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem		
Untersuchungen		Verringertes Hämoglobin	
1 Während der Überwachung nach der Markteinführung beobachtet. 2 Siehe auch unten Abschnitt „Infektionen".			

Erhaltungstherapie bei Erwachsenen (GPA/MPA-Studie 2)
In der GPA/MPA-Studie 2 wurden insgesamt 57 erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA zur Erhaltung der Remission mit Rituximab behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 6 Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der in der GPA/MPA-Studie 2 mit Rituximab als Erhaltungstherapie behandelten erwachsenen Patienten mit einer größeren Häufigkeit auftraten, als in der Gruppe mit Vergleichspräparat (Rituximab n = 57), oder während der Überwachung nach der Markteinführung auftraten.

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Rhinitis	Schwerwiegende Virusinfektionen[1,2], enterovirale Meningoenzephalitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dypsnoe	
Erkankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö	
Allgemeine Erkrankungen und Beschweren am Verabreichungsort		Pyrexie, grippeähnliche Erkankung, peripheries Ödem	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion[3]		
1 Während der Überwachung nach Markteinführung beobachtet. 2 Siehe auch unten Abschnitt „Infektionen". 3 Details zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion werden im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen" gegeben.			

Das Gesamtsicherheitsprofil war vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Rituximab für zugelassene Autoimmunindikationen, einschließlich GPA und 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.

Langzeit-Nachbeobachtung (GPA/MPA-Studie 3)
In einer Langzeit-Beobachtungsstudie erhielten 97 Patienten mit GPA und 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, GPA und MPA und es wurden keine neuen Nebenwirkungen berichtet.

Kinder und Jugendliche
Eine offene, einarmige Studie wurde mit 25 Kindern und Jugendlichen mit schwerer aktiver GPA oder MPA durchgeführt. Die gesamte Studiendauer setzte sich aus einer 6-monatigen Remissions-Induktions-Phase mit einer mindestens 18-monatigen Nachbeobachtung zusammen, insgesamt bis zu 4,5 Jahre. Während der Phase der Nachbeobachtung wurde Rituximab nach Ermessen des Prüfarztes angewendet (17 von 25 Patienten erhielten eine zusätzliche Behandlung mit Rituximab). Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen immunsuppressiven Therapien war erlaubt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Nebenwirkungen wurden als unerwünschte Ereignisse angesehen und traten mit einer Inzidenz von ≥ 10 % auf. Diese schlossen ein: Infektionen (17 Patienten [68 %] in der Remissions-Induktions-Phase; 23 Patienten [92 %] während der gesamten Studiendauer), IRR (15 Patienten [60 %] in der Remissions-Induktions-Phase; 17 Patienten [68 %] während der gesamten Studiendauer) und Übelkeit (4 Patienten [16 %] in der Remissions-Induktions-Phase; 5 Patienten [20 %] während der gesamten Studiendauer).

Während der gesamten Studiendauer stimmte das Sicherheitsprofil von Rituximab mit dem Profil, das während der Remissions-Induktions-Phase berichtet wurde, überein.

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei pädiatrischen GPA- oder MPA-Patienten stimmte nach Typ, Art und Schweregrad mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten in den zugelassenen Autoimmunindikationen, einschließlich GPA oder MPA, überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen
In der GPA/MPA-Studie 1 (Studie zur Induktion einer Remission bei Erwachsenen) waren IRR definiert als unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten und als solche von den Prüfärzten 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-Freisetzungs-Syndrom, Hautrötungen, Rachenreizung und Tremor. Rituximab wurde in Kombination mit intravenösen Glukokortikoiden verabreicht, die die Inzidenz und den Schweregrad dieser Ereignisse verringern können.

In der GPA/MPA-Studie 2 (Studie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen) 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 Unterhautgewebes berichtet.

In der klinischen Prüfung mit Kindern und Jugendlichen mit GPA oder MPA wurden die berichteten IRR überwiegend während der ersten Infusion beobachtet (8 Patienten [32 %]) und nahmen im Laufe der Zeit mit der Anzahl der nachfolgenden Infusionen von Rituximab ab (20 % bei der zweiten Infusion, 12 % bei der dritten Infusion und 8 % bei der vierten Infusion). Die häufigsten während der Remissions-Induktions-Phase berichteten IRR-Symptome waren: Kopfschmerzen, Ausschlag, Rhinorrhö und Fieber (8 % für jedes Symptom). Die beobachteten IRR-Symptome waren vergleichbar mit den bekannten Symptomen, die bei erwachsenen mit Rituximab behandelten Patienten mit GPA oder MPA auftraten. Die Mehrheit der IRR war von Grad 1 und Grad 2, es gab zwei nicht-schwerwiegende IRR von Grad 3 und es wurden keine IRR von Grad 4 oder 5 berichtet. Eine schwerwiegende IRR von Grad 2 (generalisiertes Ödem, das sich unter der Therapie zurückbildete) wurde bei einem Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen
In der GPA/MPA-Studie 1 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 GPA/MPA-Studie 2 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 Infektion 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.

In der klinischen Prüfung mit Kindern und Jugendlichen mit schwerer aktiver GPA und MPA waren 91 % der berichteten Infektionen nicht schwerwiegend und 90 % waren leicht bis mäßig.

Die häufigsten Infektionen in der Gesamtphase waren: Infektionen der oberen Atemwege (URTIs – upper respiratory tract infections) (48 %), Influenza (24 %), Konjunktivitis (20 %), Nasopharyngitis (20 %), Infektionen der unteren Atemwege (16 %), Sinusitis (16 %), virale URTIs (16 %), Ohrinfektion (12 %), Gastroenteritis (12 %), Pharyngitis (12 %) und Harnwegsinfektion (12 %). Schwerwiegende Infektionen wurden bei 7 Patienten (28 %) berichtet und schlossen die folgenden, am häufigsten berichteten Ereignisse ein: Influenza (2 Patienten [8 %]) und Infektionen der unteren Atemwege (2 Patienten [8 %]).

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Virusinfektionen bei Patienten mit GPA/MPA, die mit Rituximab behandelt wurden, berichtet.

Malignome
In der GPA/MPA-Studie 1 betrug die Inzidenz maligner Erkrankungen bei den mit Rituximab behandelten Patienten mit GPA und MPA 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-assoziierter Vaskulitis berichteten Inzidenz zu sein.

In der klinischen Prüfung mit Kindern und Jugendlichen wurden keine Malignome berichtet, bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 54 Monaten.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen
In der GPA/MPA-Studie 1 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 reversiblem Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversiblem 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 be-

stätigte Risikofaktoren für PRES/ RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive 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 erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen mit GPA und MPA, die mit Rituximab behandelt wurden, wurde eine Hypogammaglobulinämie (IgA, IgG oder IgM unter dem unteren Normalwert) beobachtet.

In der GPA/MPA-Studie 1 hatten nach 6 Monaten in der Rituximab-Gruppe jeweils 27 %, 58 % bzw. 51 % der Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln bei Baseline niedrige IgA-, IgG- bzw. IgM-Spiegel, verglichen mit jeweils 25 %, 50 % bzw. 46 % in der Cyclophosphamid-Gruppe. Die Rate aller Infektionen und von schwerwiegenden Infektionen war nach Entwicklung niedriger IgA-, IgG- oder IgM-Spiegel nicht erhöht.

In der GPA/MPA-Studie 2 wurden im Studienverlauf weder klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen noch ein Abfall des Gesamtimmunglobulins, der IgG-, IgM- oder IgA-Spiegel beobachtet.

In der klinischen Prüfung mit Kindern und Jugendlichen berichteten während der gesamten Studiendauer 3/25 (12 %) Patienten ein Hypogammaglobulinämie-Ereignis, 18 Patienten (72 %) hatten langanhaltend (definiert als Ig-Spiegel unter dem unteren Normalwert über mindestens 4 Monate) niedrige IgG-Spiegel (davon hatten 15 Patienten auch langanhaltend niedrige IgM-Spiegel). Drei Patienten erhielten eine Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (i.v.-Ig). Basierend auf begrenzten Daten kann keine fundierte Schlussfolgerung gezogen werden, ob langanhaltend niedriges IgG und IgM bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen geführt hat. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

Neutropenie
In der GPA/MPA-Studie 1 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 GPA/MPA-Studie 2 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 Unterhautgewebes
Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

Erfahrung mit Pemphigus vulgaris
Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab bei Pemphigus vulgaris basiert auf Patientendaten aus 2 klinischen Studien und aus der Überwachung nach der Markteinführung.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in der PV-Studie 1 (Studie ML22196) und der PV-Studie 2 (Studie WA29330)

Das Sicherheitsprofil von Rituximab in Kombination mit kurzzeitig angewendeten, niedrig dosierten Glukokortikoiden 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 (PV-Studie 1) 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).

In der PV-Studie 2, einer randomisierten, doppelblinden, double-dummy, aktiv vergleichenden, multizentrischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab im Vergleich zu Mycophenolatmofetil (MMF) bei Patienten mit mäßigem bis schwerem PV, die orale Kortikosteroide benötigen, erhielten 67 Patienten mit PV eine Behandlung mit Rituximab (initial 1.000 mg intravenös an Tag 1 der Studie und noch einmal 1.000 mg intravenös an Tag 15 der Studie, wiederholt in den Wochen 24 und 26) über bis zu 52 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei PV stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei anderen zugelassenen Autoimmunindikationen überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in den PV-Studien 1 und 2 oder während der Überwachung nach Markteinführung

In Tabelle 7 sind die Nebenwirkungen aus den PV-Studien 1 und 2 mit der Häufigkeitskategorie „häufig" oder „sehr häufig" dargestellt. In der PV-Studie 1 wurden Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse definiert, 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 PV-Studie 1 ausgeschlossen. In der PV-Studie 2 wurden Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse definiert, die bei ≥5 % der Patienten im Arm mit Rituximab auftraten und als mit Rituximab in Verbindung stehend bewertet wurden.

Die Nebenwirkungen, die nur während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden und für die keine Häufigkeiten berechnet werden konnten, sind unter „nicht bekannt" aufgeführt, siehe Fußnoten.

Tabelle 7 Nebenwirkungen bei Patienten mit Pemphigus vulgaris, die in der PV-Studie 1 (bis Monat 24) und der PV-Studie 2 (bis Woche 52) mit Rituximab behandelt wurden, oder während der Überwachung nach der Markteinführung auftraten

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Herpesvirus-Infektion Herpes zoster Herpes simplex Konjunktivitis Nasopharyngitis Orale Candidose Harnwegsinfektion	Schwerwiegende Virusinfektion[1, 2], Enterovirale Meningoenzephalitis[1]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Hautpapillom	
Psychiatrische Erkrankungen	Persistierend depressive Erkrankung	Schwere Depression Reizbarkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Oberbauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Pruritus Urtikaria Erkrankungen der Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen des Bewegungsapparats Arthralgie Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue Asthenie Fieber	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen[3]		

[1] Während der Überwachung nach der Markteinführung beobachtet.
[2] Siehe auch unten, Abschnitt Infektionen.
[3] Infusionsbedingte Reaktionen in der PV-Studie 1 schlossen Symptome ein, die nach jeder Infusion bei der darauf folgenden, vorgesehenen Untersuchung berichtet wurden und Nebenwirkungen, die am Tag der Infusion oder am Tag danach auftraten. Die häufigsten Symptome/bevorzugten Begriffe infusionsbedingter Reaktionen in der PV-Studie 1 schlossen Kopfschmerzen, Schüttelfrost, hohen Blutdruck, Übelkeit, Asthenie und Schmerzen ein.
Die häufigsten Symptome/bevorzugten Begriffe infusionsbedingter Reaktionen in der PV-Studie 2 schlossen Dyspnoe, Erythem, Hyperhidrosis, Flush/Hitzewallung, Hypotonie/niedrigen Blutdruck und Ausschlag/Ausschlag mit Juckreiz ein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen
In der PV-Studie 1 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.

In der PV-Studie 2 traten IRR primär bei der ersten Infusion auf und die Häufigkeit der IRR nahm mit den nachfolgenden Infusionen ab: Bei 17,9 % , 4,5 %, 3 % und 3 % der Patienten traten IRR nach der ersten, zweiten, dritten und vierten Infusion auf. Bei 11/15 Patienten, die mindestens eine IRR hatten, waren die IRR von Grad 1 oder 2. Bei 4/15 Patienten wurden IRR von Grad ≥ 3 berichtet, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Rituximab führten. Bei drei dieser vier Patienten kam es zu schwerwiegenden (lebensbedrohlichen) IRR. Schwerwiegende IRR traten bei der ersten (2 Patienten) oder zweiten (1 Patient) Infusion auf und klangen nach symptomatischer Behandlung ab.

Infektionen
In der PV-Studie 1 traten bei 14 Patienten (37 %) in der Gruppe mit Rituximab 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, in-

fektiöse 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).

In der PV-Studie 2 traten bei 42 Patienten (62,7 %) im Arm mit Rituximab Infektionen auf. Die häufigsten Infektionen in der Gruppe mit Rituximab waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, orale Candidose und Harnwegsinfektionen. Bei sechs Patienten (9 %) im Arm mit Rituximab traten schwerwiegende Infektionen auf.

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Virusinfektionen bei Patienten mit PV, die mit Rituximab behandelt wurden, berichtet.

Laborwertveränderungen
In der PV-Studie 2 wurde im Arm mit Rituximab nach der Infusion sehr häufig eine vorübergehende Abnahme der Lymphozytenzahl, ausgelöst durch eine Abnahme der peripheren T-Zell-Populationen, sowie eine vorübergehende Abnahme des Phosphor-Spiegels beobachtet. Es wurde angenommen, dass dies durch die intravenöse Infusion der Methylprednisolon-Prämedikation induziert wurde.

In der PV-Studie 2 wurden häufig niedrige IgG-Spiegel und sehr häufig niedrige IgM-Spiegel beobachtet. Jedoch gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender Infektionen nach dem Auftreten niedriger IgG- oder IgM-Werte.

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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
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: https://www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen am Menschen liegen begrenzte Erfahrungen mit höheren 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/m^2) und wurde in einer Dosiseskalationsstudie 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 und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FA01

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

Wirkmechanismus

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 Antikörperabhängige 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 CD20Antigen auf B-Lymphozyten- einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 GPA oder MPA fiel die Anzahl peripherer B-Zellen im Blut nach zwei wöchentlichen Infusionen von Rituximab 375 mg/m^2 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 Wirksamkeit und Sicherheit

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

Follikuläres Lymphom

Monotherapie

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über 4 Wochen
In der zentralen Studie erhielten 166 Patienten mit einem Rückfall oder chemotherapieresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL 375 mg/m^2 Rituximab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen. Die Gesamtansprechrate *(overall response rate*, ORR) in der *Intent-to-treat*(ITT)-Population betrug 48 % (95-%Konfidenzintervall [KI$_{95\%}$] 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 Tumorlast, 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 Tumorlast.

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über 8 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/m^2 einmal wöchentlich während 8 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 Tumorlast, einmal wöchentlich über 4 Wochen
In den zusammengefassten Daten dreier Studien erhielten 39 Patienten mit einem rezidivierenden oder chemoresistenten niedriggradigen oder follikulären B-Zell-NHL mit hoher Tumorlast (Einzelläsionen ≥ 10 cm im Durchmesser) 375 mg/m^2 Rituximab einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 4 Wochen. Die ORR betrug 36 % (KI$_{95\%}$ 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 4 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/m^2 während 4 Wochen verabreicht wurde. 3 dieser Patienten hatten vor ihrer Aufnahme in die Studie 2 Therapiezyklen mit Rituximab erhalten, sodass sie während der Studie einen 3. Behandlungszyklus bekamen. 2 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/m^2, Vincristin 1,4 mg/m^2 - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednisolon 40 mg/m^2/Tag vom ersten bis zum fünften Tag) alle 3 Wochen über 8 Zyklen oder Rituximab 375 mg/m^2 in Kombination mit CVP (RCVP). Rituximab wurde am ersten Tag eines jeden Therapiezyklus verabreicht. Insgesamt wurden 321 Patienten (162 RCVP, 159 CVP) behandelt und auf Wirksamkeit untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 53 Monaten. RCVP zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber der CVPTherapie bezogen auf den primären Endpunkt, der Zeit bis zum Therapieversagen (27 Monate gegenüber 6,6 Monate, p < 0,0001, LogRankTest). Der Anteil an Patienten mit einer TumorAnsprechrate (CR, CRu, PR) war in der RCVPGruppe signifikant höher (80,9 %) (p < 0,0001 ChiQuadratTest) als in der CVPGruppe (57,2 %). Die Behandlung mit RCVP 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, LogRankTest). Die mediane Ansprechdauer betrug in der RCVPGruppe 37,7 Monate und in der CVPGruppe 13,5 Monate (p < 0,0001, LogRankTest).

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte für Patienten in der R-CVP-Gruppe einen signifikanten klinischen 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 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 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 *(event-free survival)*
TTP: Zeit bis zur Progression oder bis zum Eintreten des Todes (*time to progression or death)*
PFS: Progressionsfreies Überleben *(progression-free survival)*
TTF: Zeit bis zum Therapieversagen *(time to Treatment Failure)*
OS-Rate: Überlebensrate zum Zeitpunkt der Analysen *(survival rates at the time of the analyses)*

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/m^2 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, *progression-free survival*) (Tabelle 9).

Ein signifikanter Nutzen der Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde in der Primäranalyse ebenfalls für die sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS, *event-free survival*), Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung (TNLT, *time to next anit-lymphoma treatment*), Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung (TNCT, *time to next chemotherapy treatment*) und Gesamtansprechrate (ORR, *overall response rate*) beobachtet (Tabelle 9).

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 9).

Tabelle 9 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 (mediane Nachbeobachtungszeit: 25 Monate)		Endanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit: 9,0 Jahre)	
	Beobachtung n = 513	Rituximab n = 505	Beobachtung n = 513	Rituximab n = 505
Primäre Wirksamkeit Progressionsfreies Überleben (median)	NR	NR	4,06 Jahre	10,49 Jahre

Log-Rank-p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Risikoverminderung	50 %		39 %	
Sekundäre Wirksamkeit				
Gesamtüberleben (median)	NR	NR	NR	NR
Log-Rank-p-Wert	0,7246		0,7948	
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Risikoverminderung	11 %		-6 %	
Ereignisfreies Überleben (median)	38 Monate	NR	4,04 Jahre	9,25 Jahre
Log-Rank-p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Risikoverminderung	46 %		36 %	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 Jahre	NR
Log-Rank-p-Wert	0,0003		< 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Risikoverminderung	39 %		34 %	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 Jahre	NR
Log-Rank-p-Wert	0,0011		0,0004	
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Risikoverminderung	40 %		39 %	
Gesamtansprechrate*	55 %	74 %	61 %	79 %
p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test	< 0,0001		< 0,0001	
Odds Ratio (95 %-KI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Vollständiges Ansprechen (CR/CRu) Rate*	48 %	67 %	53 %	72 %
p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test	< 0,0001		< 0,0001	
Odds Ratio (95 %-KI)	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 *(not reached at time of clinical cut off)*; TNCT: Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung *(time to next chemotherapy treatment)*; TNLT: Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung *(time to next anti lymphoma treatment)*.

Die Rituximab-Erhaltungstherapie erbrachte in allen zuvor definierten, getesteten Subgruppen, Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (< 60 Jahre, , ≥ 60 Jahre), FLIPI-Score (≤ 1, 2 oder ≥ 3), Induktionstherapie (R-CHOP, 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 (RCHOP, n = 234). Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich der Ausgangs-Charakteristika 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/m^2 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 10).

Tabelle 10 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 *(complete response)* gegenüber PR *(partial response)* gegenüber Nicht-Ansprechen (p < 0,0001).

Abkürzungen: NA: nicht verfügbar *(not available)*; ORR: Gesamtansprechrate; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen

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 betrugen 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 %).

Tabelle 11 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)			Risikoverminderung
	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	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
R-CHOP	14,3	52,8	0,0008	64 %
CR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
PR	NR	NR	0,0348	55 %
OS	NR	NR	0,0482	56 %
CHOP				
R-CHOP				

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

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 11). 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 bei Erwachsenen

In einer randomisierten, offenen Studie erhielten insgesamt 399 nicht vorbehandelte ältere Patienten (im Alter von 60 bis 80 Jahren) mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom entweder eine Standard-CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m^2, Doxorubicin 50 mg/m^2, Vincristin 1,4 mg/m^2 - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednison 40 mg/m^2/Tag vom 1. bis 5. Tag) alle 3 Wochen über 8 Zyklen oder Rituximab 375 mg/m^2 plus CHOP (R-CHOP). Rituximab wurde am 1. Tag des Therapiezyklus verabreicht.

Die abschließende Auswertung hinsichtlich der Wirksamkeit, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit 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 betrugen 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 8 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, ß-2-Mikroglobulin, LDH, Albumin, B-Symptome, hoher Tumorlast, 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 Laborbefunde

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/m^2, Cyclophosphamid 250 mg/m^2, an den Tagen 1 -- 3) alle 4 Wochen über 6 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/m^2 und am Tag 1 der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 500 mg/m^2 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 12a und Tabelle 12b) und 552 Patienten (276 R-FC, 276 FC) der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL (Tabelle 13) 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 12a). 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 12b).

Tabelle 12a 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)			Risikoverminderung
	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 – *Disease Free Survival*)**	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 12b 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 (95 %-KI)	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

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.

Tabelle 13 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)			Risikoverminderung
	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.
* nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben; NR: nicht erreicht n.a. nicht zutreffend
** nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

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 Therapienutzen hinsichtlich der PFS-Raten, wenngleich mit gering erhöhter Toxizität (insbesondere Myelotoxizität). Diese Studien unterstützen die Anwendung von Rituximab mit jeder Chemotherapie.

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

Eine multizentrische, offene randomisierte Studie zur Lymphom Malin-B-(LMB)-Chemotherapie (Kortikosteroide, Vincristin, Cyclophosphamid, hochdosiertes Methotrexat, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid und intrathekale Therapie mit Dreifach-Kombination [Methotrexat/Cytarabin/Kortikosteroid]) allein oder in Kombination mit Rituximab wurde bei pädiatrischen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem CD20-positivem DLBCL/BL/BAL/BLL durchgeführt. Fortgeschrittenes Stadium ist definiert als Stadium III mit erhöhtem LDH-Wert (“B-hoch”), [LDH > zweifach des institutionellen oberen Grenzwertes für Erwachsene (> N x 2)] oder jedes Stadium IV oder BAL. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine LMB-Chemotherapie oder sechs intravenöse Infusionen von Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF in Kombination mit LMB-Chemotherapie (zwei während jeder der zwei Induktionsphasen und eine während jeder der zwei Konsolidierungsphasen) gemäß dem LMB-Schema. Insgesamt wurden 328 randomisierte Patienten in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen, von denen ein Patient unter 3 Jahre alt Rituximab in Kombination mit LMB-Chemotherapie erhielt.

Die beiden Behandlungsarme, LMB (LMB-Chemotherapie) und R-LMB (LMB-Chemotherapie mit Rituximab), waren in Bezug auf die Baselinecharakteristika ausgeglichen. Das mediane Alter der Patienten betrug 7 Jahre im LMB-Arm bzw. 8 Jahre im R-LMB-Arm. Etwa die Hälfte der Patienten war in Gruppe B (50,6 % im LMB-Arm und 49,4 % im R-LMB-Arm), 39,6 % in Gruppe C1 in beiden Armen und in der Gruppe C3 9,8 % im LMB-Arm und 11,0 % im R-LMB-Arm. Basierend auf der Stadieneinteilung nach Murphy hatten die meisten Patienten entweder BL im Stadium III (45,7 % im LMB-Arm und 43,3 % im R-LMB-Arm) oder BAL, ZNS-negativ (21,3 % im LMB-Arm und 24,4 % im R-LMB-Arm). Weniger als die Hälfte der Patienten (45,1 % in beiden Armen) hatten eine Beteiligung des Knochenmarks und die meisten Patienten (72,6 % im LMB-Arm und 73,2 % im R-LMB-Arm) hatten keine ZNS-Beteiligung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war EFS, wobei ein Ereignis definiert war als Auftreten einer progressiven Erkrankung, eines Rezidivs, eines zweiten Malignoms, des Todes jedweder Ursache oder dem Nicht-Ansprechen, belegt durch Nachweis lebender Zellen in Residuen nach der zweiten CYVE-Phase, was auch immer als Erstes eintritt. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren OS und CR (complete remission – vollständige Remission).

Zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 1 Jahr wurde bezüglich des primären Endpunkts (EFS) eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet, mit 1-Jahres-Schätzungen von 94,2 % (95-%-KI, 88,5 % - 97,2 %) im R-LMB-Arm vs. 81,5 % (95-%-KI, 73,0 % - 87,8 %) im LMB-Arm und einer angepassten Cox HR 0,33 (95-%-KI, 0,14 – 0,79). Gemäß der Empfehlung des IDMC (independent data monitoring committee - unabhängiges Datenüberwachungskomitee) wurde die Randomisierung auf Basis dieses Ergebnisses gestoppt und die Patienten im LMB-Arm durften in den Arm mit Rituximab wechseln.

Primäre Wirksamkeitsanalysen wurden bei 328 randomisierten Patienten mit einer medianen Nachbeobachtung von 3,1 Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 beschrieben.

Tabelle 14: Übersicht über die primären Wirksamkeitsergebnisse (ITT-Population)

Analyse	LMB (n = 164)	R-LMB (n = 164)
EFS	28 Ereignisse	10 Ereignisse
	Einseitiger Log-Rank-Test p-Wert 0,0006	
	Angepasste Cox-HR 0,32 (90-%-KI: 0,17; 0,58)	
3-Jahres-EFS-Raten	82,3 % (95-%-KI: 75,7 %, 87,5 %)	93,9 % (95-%-KI: 89,1 %, 96,7 %)
OS	20 Tote	8 Tote
	einseitiger Log-Rank-Test p-Wert 0,0061	
	Angepasste Cox-Modell-HR 0,36 (95-%-KI: 0,16; 0,81)	
3-Jahres-OS-Raten	87,3 % (95-%-KI: 81,2 %, 91,6 %)	95,1 % (95-%-KI: 90,5 %, 97,5 %)
CR-Rate	93,6 % (95-%-KI: 88,2 %, 97,0 %)	94,0 % (95-%-KI: 88,8 %, 97,2 %)

Abkürzungen: EFS: Ereignisfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; CR: vollständige Remission

Die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigte einen EFS-Vorteil von Rituximab zusätzlich zu einer LMB-Chemotherapie im Vergleich zu einer LMB-Chemotherapie allein, mit einer EFS-HR von 0,32 (90-%-KI 0,17 – 0,58) aus einer Cox Regressionsanalyse, die für nationale Gruppe, Histologie und therapeutische Gruppe adjustiert wurde. Während zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein großer Unterschied in der Anzahl an Patienten, die eine vollständige Remission erreicht haben, beobachtet werden konnte, wurde der Nutzen von Rituximab zusätzlich zu einer LMB-Chemotherapie ebenfalls anhand des sekundären Endpunkts (OS) gezeigt, wobei die OS-HR 0,36 (95-%-KI, 0,16 – 0,81) betrug.

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 und in der pädiatrischen Population ab Geburt bis zum Alter von < 6 Monate bei CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit 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 ACR20Ansprechen 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 15). Über alle Entwicklungsstudien 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 Creaktives Protein [mg/dl]).

Tabelle 15 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 ACR50 ACR70	36 (18 %) 11 (5 %) 3 (1 %)	153 (51 %)*** 80 (27 %)*** 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

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 15). 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 15).

Radiologisches Ansprechen
Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch bewertet und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (mTSS, *modified Total Sharp Score*) 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 16).

Tabelle 16 Radiologische Ergebnisse nach 1 Jahr in Studie 1 (mITT-Population)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 × 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

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 signifikante 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 (MCID, *minimal clinically important difference*) 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 17).

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 -17).

Tabelle 17 Auswirkungen auf Körperfunktion und Lebensqualität nach 24 Wochen in Studie 1

Ergebnis†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX *(2 x 1.000 mg)*
Mittlere Veränderung des HAQ-DI	n = 201	n = 298
	0,1	- 0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Mittlere Veränderung des FACIT-F	- 0,5	- 9,1***
Mittlere Veränderung des SF-36 PHS	n = 197	n = 294
	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 ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

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.

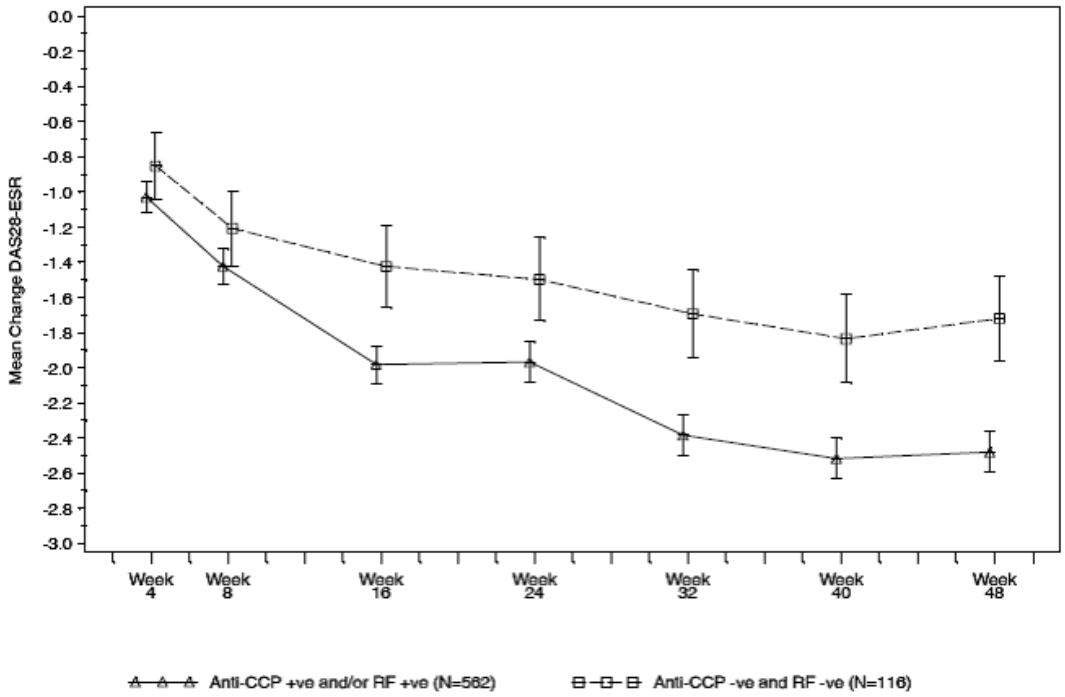
Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden bei den mit Rituximab behandelten Patienten auf Basis des Autoantikörperstatus vor Beginn der Therapie analysiert. In Woche 24 hatten die Patienten, die vor Beginn der Studie seropositiv für RF und/ oder Anti-CCP waren, im Vergleich zu den seronegativen Patienten eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein ACR20- oder ACR50-Ansprechen zu erreichen (p = 0,0312 bzw. p = 0,0096) (Tabelle 18). 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 zwei- bis dreimal 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).

Tabelle 18 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 *$p < 0,05$, **$p < 0,001$, ***$p < 0,0001$.

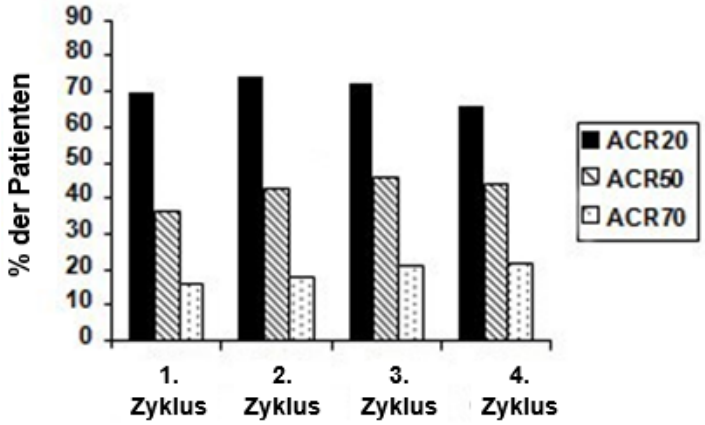
Abbildung 1: Veränderung des DAS28-ESR vom Ausgangswert nach dem Autoantikörperstatus vor Therapiebeginn



Vertikale Legende: Mittlere Veränderung des DAS28-ESR
Horizontale Legende: Anti-CCP seropositiv und/ oder RF seropositiv (n = 562)
Anti-CCP seronegativ und RF seronegativ (n = 116)

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-Ansprechraten zeigten und die bei allen untersuchten Patientenpopulationen offensichtlich waren (Abbildung 2). Es wurden eine anhaltende Besserung der mit dem HAQ-DI-Score nachgewiesenen körperlichen Funktion und eine Zunahme des Anteils der Patienten beobachtet, der einen MCID bei dem HAQ-DI erreichte.

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)



Klinische Laborbefunde

Insgesamt fiel bei 392 von 3 095 (12,7 %) der Patienten mit rheumatoider Arthritis der Test auf ADA nach einer Behandlung mit 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 Verschlimmerung 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 Wirksamkeit und Sicherheit bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Therapie zur Induktion einer Remission bei Erwachsenen
An der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie, GPA/MPA-Studie 1, nahmen insgesamt 197 Patienten mit schwerer aktiver GPA (75 % der Patienten) und MPA (24 % der Patienten) im Alter von 15 Jahren oder älter 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/m^2) über einen Zeitraum von 4 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 Glukokortikoid), 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 Glukokortikoid-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 19).

Die Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierter als auch mit rezidivierender Erkrankung nachgewiesen (Tabelle 20).

Tabelle 19 Prozentsatz der erwachsenen 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 20 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

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 war zum Zeitpunkt des Screenings ADA-positiv. In der klinischen Prüfung zur Induktion einer Re-

mission gab es keinen ersichtlichen Trend oder eine negative Auswirkung des Vorhandenseins von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit.

Therapie zur Remissionserhaltung bei Erwachsenen
Insgesamt wurden 117 Patienten (88 mit GPA, 24 mit MPA und 5 mit renal limitierter ANCA-assoziierter Vaskulitis) 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 Glukokortikoiden 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 oder MPA oder renal limitierter ANCA-assoziierter Vaskulitis 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 Stoßtherapie 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 2 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.

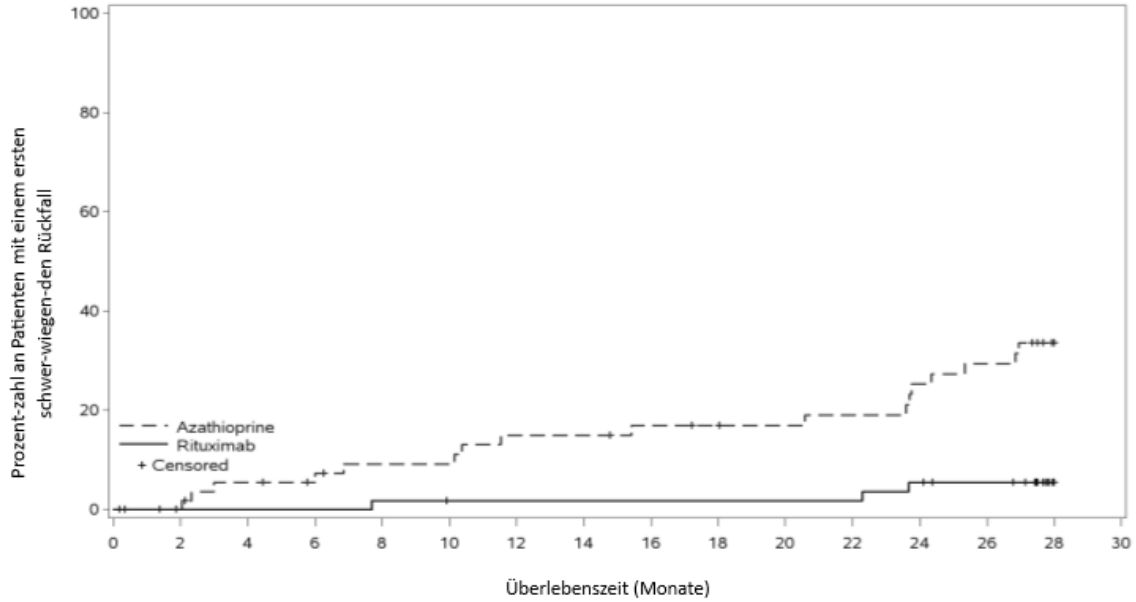
Alle Patienten wurden bis Monat 28 nachbeobachtet (jeweils 10 bzw. 6 Monate nach der letzten Infusion von Rituximab oder Azathioprin-Dosis). *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonieprophylaxe war bei allen Patienten mit einer CD4+ T-Lymphozytenzahl von weniger als 250 Zellen pro Kubikmillimeter erforderlich.

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 Vaskulitisaktivität ([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 7 Patienten (12 %) in der Gruppe mit Rituximab und bei 8 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).

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.

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 keinen ersichtlichen Trend oder eine negative Wirkung des Vorhandenseins von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit.

Kinder und Jugendliche

Bei der Studie WA25615 (PePRS) handelte es sich um eine multizentrische offene einarmige unkontrollierte Studie mit 25 Kindern und Jugendlichen (≥ 2 bis < 18 Jahre) mit schwerer aktiver GPA oder MPA. Das mediane Alter der Patienten in dieser Studie betrug: 14 Jahre (Bereich: 6 – 17 Jahre) und die Mehrzahl der Patienten (20/25 [80 %]) war weiblich. Insgesamt hatten bei Behandlungsbeginn 19 Patienten (76 %) GPA und 6 Patienten (24%) MPA. Bei Studieneintritt hatten 18 Patienten (72 %) eine neu diagnostizierte Erkrankung (13 Patienten GPA und 5 Patienten MPA) und 7 Patienten hatten eine rezidivierende Erkrankung (6 Patienten GPA und 1 Patient MPA).

Das Studiendesign bestand aus einer initialen 6-monatigen Remissions-Induktions-Phase mit einer Nachbeobachtung von mindestens 18 Monaten bis zu insgesamt maximal 54 Monaten (4,5 Jahre). Die Patienten erhielten mindestens 3 Dosen i.v. Methylprednisolon (30 mg/kg/Tag, 1 g/Tag nicht überschreitend) vor der ersten i.v. Infusion von Rituximab. Wenn klinisch indiziert, konnten zusätzliche tägliche Dosen (bis zu drei) von i.v. Methylprednisolon verabreicht werden. Das Schema zur Induktion einer Remission bestand aus vier einmal wöchentlichen i.v. Infusionen von Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche, an den Studientagen 1, 8, 15 und 22 in Kombination mit oralem Prednisolon oder Prednison mit 1 mg/kg/Tag (max. 60 mg/Tag), ausgeschlichen auf mindestens 0,2 mg/kg/Tag (max. 10 mg/Tag) bis Monat 6. Nach der Remissions-Induktions-Phase konnten Patienten ab Monat 6, nach Ermessen des Prüfarztes, nachfolgende Infusionen von Rituximab erhalten, um die PVAS-Remission zu erhalten und die Krankheitsaktivität (einschließlich progressiver Erkrankung oder Wiederausbruch) zu kontrollieren oder eine erste Remission zu erreichen.

Bei allen 25 Patienten wurden alle vier einmal wöchentlichen i.v. Infusionen der 6-monatigen Remissions-Induktions-Phase absolviert. Insgesamt wurden 24 von 25 Patienten mindestens 18 Monate lang nachbeobachtet.

Die Ziele dieser Studie waren die Bewertung von Sicherheit, PK-Parametern und Wirksamkeit von Rituximab bei Kindern und Jugendlichen mit GPA und MPA (≥ 2 bis < 18 Jahre). Die Wirksamkeitsziele der Studie waren exploratorisch und wurden prinzipiell mittels des pädiatrischen Vasculitis Activity Scores (PVAS) bewertet (Tabelle 21).

Kumulative Glukokortikoid-Dosis (i.v. und oral) bis Monat 6
In der Studie WA25615 erreichten 24 von 25 Patienten (96 %) ein Ausschleichen der oralen Glukokortikoide auf 0,2 mg/kg/Tag (oder ≤ 10 mg/Tag, je nachdem, was niedriger war) in oder bis Monat 6 während des im Prüfplan definierten Ausschleichens der Steroide.

Eine Verringerung der medianen oralen Gesamtdosis an Glukokortikoiden wurde von Woche 1 (median = 45 mg Dosis eines Prednison-Äquivalents [IQR: 35 - 60]) bis Monat 6 (median = 7,5 mg [IQR: 4 - 10]), beobachtet, welche anschließend bis Monat 12 (median = 5 mg [IQR: 2 - 10]) und Monat 18 (median = 5 mg [IQR: 1 - 5]) beibehalten wurde.

Anschlussbehandlung
Während der gesamten Studiendauer erhielten die Patienten zwischen 4 und 28 Infusionen Rituximab (bis zu 4,5 Jahre [53,8 Monate]. Die Patienten erhielten bis zu 4 x 375 mg/m² Rituximab circa alle 6 Monate, nach Ermessen des Prüfarztes. Insgesamt erhielten 17 von 25 Patienten (68 %) eine zusätzliche Behandlung mit Rituximab in oder ab Monat 6 bis zum allgemeinen Studienabschluss. 14 dieser 17 Patienten erhielten zwischen Monat 6 und 18 eine zusätzliche Behandlung mit Rituximab.

Tabelle 21 Studie WA25615 (PePRS) – PVAS-Remission in Monat 1, 2, 4, 6, 12 und 18

Studienvisite	Anzahl an Patienten mit Ansprechen in PVAS- Remission* (Ansprechrate [%]) N = 25	95-%-KI[a]
Monat 1	0	0,0 %; 13,7 %
Monat 2	1 (4,0 %)	0,1 %; 20,4 %
Monat 4	5 (20,0 %)	6,8 %; 40,7 %
Monat 6	13 (52,0 %)	31,3 %; 72,2 %
Monat 12	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %
Monat 18	18 (72,0 %)	50,6 %; 87,9 %

* PVAS von 0 und einem erfolgten Ausschleichen der Glukokortikoide auf 0,2 mg/kg/Tag (oder 10 mg/Tag, je nachdem, was niedriger ist) zum Zeitpunkt der Bewertung.
[a] die Wirksamkeitsergebnisse sind exploratorisch und für diese Endpunkte wurde kein formaler statistischer Test durchgeführt.
Die Behandlung mit Rituximab (375 mg/m² x 4 Infusionen) bis zu Monat 6 war für alle Patienten gleich. Die Anschlussbehandlung nach Monat 6 lag im Ermessen des Prüfarztes.

Laborbewertungen
Insgesamt entwickelten 4/25 Patienten (16 %) während der gesamten Studiendauer ADA. Begrenzte Daten zeigen, dass bei den Nebenwirkungen bei ADA-positiven Patienten kein Trend beobachtet wurde.

Es gab keinen sichtbaren Trend oder negative Auswirkungen des Vorhandenseins von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit in klinischen Prüfungen mit Kindern und Jugendlichen mit GPA und MPA.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Rituximab von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Population < 2 Jahre mit schwerer aktiver GPA oder MPA freigestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit mit Pemphigus vulgaris

PV-Studie 1 (Studie ML22196)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab in Kombination mit einer kurzzeitigen, niedrig dosierten Behandlung mit Glukokortikoiden (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. 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 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 der PV-Studie 1
Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Rituximab und niedrig dosiertem Prednison gegenüber einer Standarddosierung von Prednison zum Erreichen einer CRoff ≥ 2 Monate in Monat 24 bei Patienten mit PV (siehe Tabelle 22).

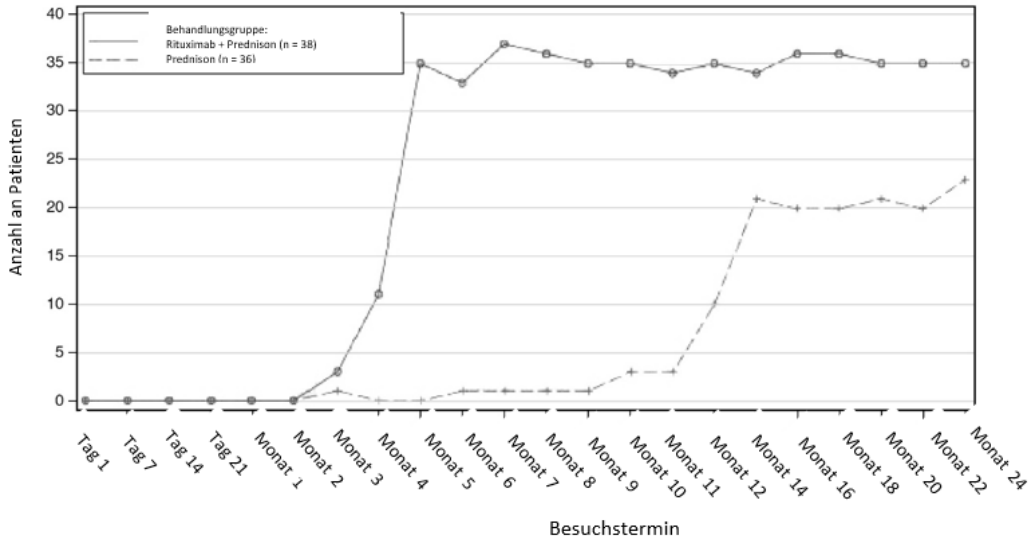
Tabelle 22 Prozentsatz der Patienten mit PV, die eine Komplettremission ohne Kortikosteroid-Therapie für zwei oder mehr Monate in Monat 24 erreichten (Intent-to-Treat-Population - PV)

	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 steroidsparende Wirkung von Rituximab (Abbildung 4).

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



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.

PV-Studie 2 (Studie WA29330)
In einer randomisierten, doppelblinden, double-dummy, aktiv vergleichenden, multizentrischen Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab im Vergleich zu Mycophenolatmofetil (MMF) bei Patienten mit mäßigem bis schwerem PV, die bei Studieneintritt 60 – 120 mg/Tag orales Prednison oder ein Äquivalent (1,0 – 1,5 mg/kg/Tag) erhielten, mit dem Ziel, bis Tag 1 auf 60 oder 80 mg/Tag auszuschleichen, bewertet. Die Patienten hatten eine bestätigte Diagnose eines PV innerhalb der letzten 24 Monate und den Nachweis einer mäßigen bis schweren Erkrankung (definiert als ein Gesamt-PDAI [Pemphigus-Disease-Area-Index]-Activity Score von ≥ 15).

135 Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Rituximab 1.000 mg an Tag 1, Tag 15, Woche 24 und Woche 26 oder mit oralem MMF 2 g/Tag über 52 Wochen in Kombination mit 60 oder 80 mg oralem Prednison zugeteilt, mit dem Ziel, bis Woche 24 auf 0 mg/Tag Prednison auszuschleichen.

Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie bestand darin, die Wirksamkeit von Rituximab im Vergleich zu MMF bezüglich des Erreichens einer anhaltenden vollständigen Remission in Woche 52 zu bewerten. Diese wurde definiert als Heilung der Läsionen ohne neu auftretende aktive Läsionen (d. h. ein PDAI-Activity Score von 0), unter Anwendung von 0 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, und Aufrechterhalten dieses Ansprechens über mindestens 16 aufeinander folgende Wochen während der 52-wöchigen Behandlungszeit.

Ergebnisse der PV-Studie 2
Die Studie zeigte die Überlegenheit von Rituximab gegenüber MMF in Kombination mit einer ausschleichenden Anwendung oraler Kortikosteroide, um bei PV-Patienten ohne Anwendung von Kortikosteroiden in Woche 52 eine vollständige Remission über ≥ 16 Wochen zu erreichen (Tabelle 23). Die Mehrheit der Patienten aus der mITT-Population wurde neu diagnostiziert (74 %) und 26 % der Patienten hatten eine vorbestehende Erkrankung (Dauer der Erkrankung ≥ 6 Monate und erhielten eine vorherige Behandlung des PV).

Tabelle 23 Prozentsatz der PV-Patienten, die in Woche 52 ohne Kortikosteroidtherapie eine anhaltende vollständige Remission über ≥ 16 Wochen erreichten (modifizierte Intent-to-Treat-Population)

	Rituximab (n = 62)	MMF (n = 63)	Differenz (95%-KI)	p-Wert
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (Ansprechrate [%]) Neu diagnostizierte Patienten Patienten mit vorbestehender Erkrankung	25 (40,3 %) 19 (39,6 %) 6 (42,9 %)	6 (9,5 %) 4 (9,1 %) 2 (10,5 %)	30,80 % (14,70 %; 45,15 %)	< 0,0001
MMF = Mycophenolatmofetil. KI = Konfidenzintervall. Neu diagnostizierte Patienten = Dauer der Erkrankung < 6 Monaten oder keine vorherige Behandlung des PV.				

Patienten mit vorbestehender Erkankung: Dauer der Erkrankung ≥ 6 Monate und vorherige Behandlung des PV.
Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird für den p-Wert verwendet.

Die Analyse aller Sekundärparameter (einschließlich der kumulativen oralen Kortikosteroiddosis, der Gesamtzahl der Krankheitsschübe und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem Dermatologischen Lebensqualitätsindex [DLQI]), bestätigte die statistisch signifikanten Ergebnisse von Rituximab im Vergleich zu MMF. Untersuchungen der sekundären Endpunkte wurden auf Multiplizität kontrolliert.

Glukokortikoid-Exposition
Die kumulative orale Kortikosteroiddosis war bei mit Rituximab behandelten Patienten signifikant niedriger. Die mediane (minimale, maximale) kumulative Prednisondosis in Woche 52 betrug in der Gruppe mit Rituximab 2.775 mg (450, 22.180) im Vergleich zu 4.005 mg (900, 19.920) in der Gruppe mit MMF (p = 0,0005).

Krankheitsschübe
Die Gesamtzahl der Krankheitsschübe war bei den mit Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu den mit MMF behandelten Patienten signifikant niedriger (6 vs. 44, p < 0,0001), und es gab weniger Patienten, die mindestens einen Krankheitsschub hatten (8,1 % gegenüber 41,3 %).

Laboruntersuchungen
Bis Woche 52 wurden insgesamt 20/63 (31,7 %) (19 behandlungsinduziert und 1 durch die Behandlung verstärkt) mit Rituximab behandelte PV-Patienten positiv auf ADA getestet. Es gab keine offensichtlichen negativen Auswirkungen des Vorkommens von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit in der PV-Studie 2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

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 betrugen 100 bis 500 mg/m^2), waren die typischen Populationsschätzungen zu nicht spezifischer Clearance (CL_1) sowie spezifischer Clearance (CL_2), die wahrscheinlich durch B-Zellen oder Tumorlast beeinflusst wurden, 0,14 l/Tag bzw. 0,59 l/Tag und das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (V_1) 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 CL_2 von Rituximab bei. Dies wurde anhand von Daten von 161 Patienten, die einmal wöchentlich 375 mg/m^2 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 CL_2. Jedoch zeigte sich für CL_2 eine große interindividuelle Variabilität nach Korrektur bezüglich CD19-positiver Zellzahl oder Größe der Tumorläsionen. V_1 variierte in Bezug auf Körperoberfläche und CHOP-Therapie. Diese Variabilität in V_1 (27,1 % bzw. 19,0 %), hervorgerufen durch die Spannbreite in den Körperoberflächen (1,53 bis 2,32 m^2) 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/m^2 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.

Nach achtmaliger Verabreichung von Rituximab in wöchentlichen Abständen bei 37 Patienten mit einem NHL in einer Dosierung von 375 mg/m^2 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 – 1177 µg/ml) nach der achten Infusion.

Rituximab zeigte bei einem Vergleich zwischen einer Verabreichung von sechs Infusionen von je 375 mg/m^2 Rituximab in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie und einer Verabreichung als Monotherapie ein ähnliches pharmakokinetisches Profil.

Pädiatrische DLBCL/BL/BAL/BLL

In der klinischen Prüfung zur Untersuchung pädiatrischer Patienten mit DLBCL/BL/BAL/BLL, wurde die Pharmakokinetik (PK) in einer Untergruppe von 35 Patienten im Alter ab 3 Jahren untersucht. Die PK war in beiden Altersgruppen vergleichbar (≥ 3 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 bis < 18 Jahre). Nach zwei i.v. Infusionen von 375 mg/m^2 Rituximab in jedem der zwei Induktionszyklen (Zyklus 1 und 2), gefolgt von einer intravenösen Infusion von 375 mg/m^2 Rituximab in jedem der Konsolidierungszyklen (Zyklus 3 und 4), war die maximale Konzentration nach der vierten Infusion (Zyklus 2) am höchsten, mit einem geometrischen Mittel von 347 µg/ml, gefolgt von niedrigeren geometrischen mittleren Maximalkonzentrationen (Zyklus 4: 247 µg/ml). Mit diesem Dosierungsschema wurden Trough-Spiegel aufrechterhalten (geometrische Mittel: 41,8 µg/ml [vor der Gabe Zyklus 2; nach 1 Zyklus], 67,7 µg/ml [vor der Dosierung Zyklus 3, nach 2 Zyklen] und 58,5 µg/ml [vor der Dosierung Zyklus 4, nach 3 Zyklen]). Die mediane Eliminationshalbwertszeit betrug bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren 26 Tage.

Die PK-Charakteristika von Rituximab bei pädiatrischen Patienten mit DLBCL/BL/BAL/BLL waren vergleichbar mit denen, die bei erwachsenen Patienten mit NHL beobachtet wurden.

In der Altersgruppe ≥ 6 Monate bis < 3 Jahre sind keine PK-Daten verfügbar, jedoch unterstützen populationspharmakokinetische Vorhersagen eine systemische Exposition (AUC, C_{trough}), die mit der Exposition in der Altersgruppe ≥ 3 Jahre (Tabelle 24) vergleichbar ist. Eine kleinere Tumorgröße bei Baseline ist aufgrund einer verringerten zeitabhängigen Clearance mit einer höheren Exposition verbunden. Dennoch bleiben systemische Expositionen, die durch unterschiedliche Tumorgrößen beeinflusst werden, im Bereich der Exposition, die effizient war und ein akzeptables Sicherheitsprofil hatte.

Tabelle 24 Vorhergesagte PK-Parameter nach Rituximab-Dosierungsschema bei pädiatrischem DLBCL/BL/BAL/BLL

Altersgruppe	≥ 6 Mon. bis < 3 Jahre	≥ 3 bis < 12 Jahre	≥ 12 bis < 18 Jahre
C_{trough} (µg/ml)	47,5 (0,01 - 179)	51,4 (0,00 - 182)	44,1 (0,00 - 149)
$AUC_{1\text{-}4\ Zyklen}$ (µg*Tag/ml)	13.501 (278 – 31.070)	11.609 (135 – 31.157)	11.467 (110 – 27.066)

Ergebnisse werden als median dargestellt (Min. – Max.); C_{trough} ist vor Dosierung in Zyklus 4.

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/m^2 verabreicht. Die Dosierung wurde in den folgenden 5 Behandlungszyklen auf 500 mg/m^2 je Zyklus erhöht. Die mittlere C_{max} (n = 15) betrug nach der fünften Infusion von 500 mg/m^2 408 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 2 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 4 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 betrug 19 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 500 mg und reichte von 21 bis 22 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 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 x 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 (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Erwachsene

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 97 Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die 375 mg/m^2 Rituximab einmal wöchentlich über 4 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 maximale Konzentration während der ersten 180 Tage (C_{max}), die minimale Konzentration an Tag 180 (C180) und die kumulative Fläche unter der Kurve während 180 Tagen (AUC180) betrug jeweils (median [Bereich]) 372,6 (252,3 – 533,5) µg/ml, 2,1 (0 - 29,3) µg/ml und 10.302 (3.653 – 21.874) µg/ml*Tage. Die PK-Parameter von Rituximab bei erwachsenen Patienten mit GPA und MPA scheinen denen von Patienten mit rheumatoider Arthritis ähnlich zu sein.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse von 25 Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) mit GPA und MPA, die 375 mg/m² Rituximab einmal wöchentlich über vier Wochen erhielten, lag die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit bei 22 Tagen (Bereich 11 bis 42 Tage). Die mittlere Clearance und das Verteilungsvolumen von Rituximab lagen bei jeweils 0,221 l/Tag (Bereich 0,0996 bis 0,381 l/Tag) bzw. 2,27 l (Bereich 1,43 bis 3,17 l). Die maximale Konzentration während der ersten 180 Tage (C_{max}), die minimale Konzentration an Tag 180 (C180) und die kumulative Fläche unter der Kurve während 180 Tagen (AUC180) betrug jeweils (median [Bereich]) 382,8 (270,6 – 513,6) µg/ml, 0,9 (0 – 17,7) µg/ml und 9.787 (4.838 – 20.446) µg/ml*Tag. Die PK-Parameter von Rituximab bei Kindern und Jugendlichen mit GPA oder MPA waren vergleichbar mit denen von erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA, unter Berücksichtigung der Wirkung der Körperoberfläche auf Clearance- und Verteilungsvolumenparameter.

Pemphigus vulgaris

Die PK-Parameter bei erwachsenen PV-Patienten, die Rituximab 1.000 mg an den Tagen 1, 15, 168 und 182 erhielten, sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25 Populations-PK bei erwachsenen PV-Patienten aus der PV-Studie 2

Parameter	Infusionszyklus	
	1. Zyklus von 1.000 mg Tag 1 und Tag 15 N = 67	2. Zyklus von 1.000 mg Tag 168 und Tag 182 N = 67
Terminale Halbwertszeit (Tage) Median (Bereich)	21,0 (9,3 – 36,2)	26,5 (16,4 – 42,8)
Clearance (l/Tag) Mittel (Bereich)	391 (159 – 1.510)	247 (128 – 454)
Zentrales Verteilungsvolumen (l) Mittel (Bereich)	3,52 (2,48 – 5,22)	3,52 (2,48 – 5,22)

Nach den ersten beiden Anwendungen von Rituximab (an Tag 1 und 15, entsprechend Zyklus 1) waren die PK-Parameter von Rituximab bei Patienten mit PV vergleichbar zu denen von Patienten mit GPA/MPA und Patienten mit RA. Nach den letzten beiden Anwendungen (an den Tagen 168 und 182, entsprechend Zyklus 2) nahm die Rituximab-Clearance ab, während das zentrale Verteilungsvolumen unverändert blieb.

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 CynomolgusAffen 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

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E433)
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

48 Monate

Verdünntes Arzneimittel

- Nach aseptischer Verdünnung in Natriumchloridlösung

Die zubereitete Infusionslösung von Ruxience in 0,9%iger Natriumchloridlösung ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch und chemisch für 35 Tage stabil und zusätzlich 24 Stunden bei ≤ 30 °C.

- Nach aseptischer Verdünnung in D-Glucoselösung

Die zubereitete Infusionslösung von Ruxience in 5%iger D-Glucoselösung ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch und chemisch für 24 Stunden stabil und zusätzlich 24 Stunden bei ≤ 30 °C.

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). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche 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

Ruxience 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Chlorobutyl-Gummistopfen, mit 100 mg Rituximab in 10 ml.
Packung mit 1 Durchstechflasche.

Ruxience 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Chlorobutyl-Gummistopfen, mit 500 mg Rituximab in 50 ml.
Packung mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zur Zubereitung von Ruxience muss eine sterile Nadel und Spritze verwendet werden. Die erforderliche Menge von Ruxience 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 D-Glucoselösung 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ruxience 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

EU/1/20/1431/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. April 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

10.2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Ruxience 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 Durchstechflasche
Ruxience 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 Durchstechflasche

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Ruxience 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 Durchstechflasche
Ruxience 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 Durchstechflasche

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0