



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabThera® 100 mg
MabThera® 500 mg

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab.

MabThera 100 mg
Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Rituximab.

MabThera 500 mg
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Rituximab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MabThera wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet:

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

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

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

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

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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt.

Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Rheumatoide Arthritis

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

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

MabThera in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Infusionen von MabThera 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).

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

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

Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu verringern, sollten Patienten mit rheumatoider Arthritis eine intravenöse Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor der Infusion von MabThera beendet sein muss.

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis wird empfohlen, vor der ersten Infusion von MabThera, 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 MabThera verabreicht werden). Danach soll während und nach der Behandlung mit MabThera orales Prednison 1 mg/kg/Tag

verabreicht werden (nicht mehr als 80 mg/Tag; je nach klinischer Notwendigkeit so schnell wie möglich ausschleichen).

Dosierung

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

Non-Hodgkin-Lymphom

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Kombinationstherapie

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

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

Erhaltungstherapie

- Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom

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

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

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

Monotherapie

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

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

Für Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom, die auf eine vorangegangene Behandlung mit MabThera als Monotherapie angesprochen haben, beträgt die empfohlene Dosierung von MabThera als Monotherapie bei Wiederaufnahme der Behandlung 375 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als

intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

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

Dosisanpassung während der Behandlung

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

Chronische lymphatische Leukämie

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird Patienten mit einer CLL 48 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika empfohlen. Bei Patienten mit einer CLL, die eine Lymphozytenzahl von $> 25 \times 10^9/l$ aufweisen, wird die intravenöse Gabe von 100 mg Prednison/Prednisolon kurz vor der Infusion von MabThera empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern.

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

Rheumatoide Arthritis

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

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

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

Die zur Verfügung stehenden Daten lassen darauf schließen, dass ein klinisches

Ansprechen in der Regel innerhalb von 16–24 Wochen nach einem ersten Behandlungszyklus erreicht wird. Bei Patienten, die während dieses Zeitraums keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte eine Fortführung der Behandlung sorgfältig überdacht werden.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

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

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

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis wird während und nach der Behandlung mit MabThera, wenn erforderlich, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie empfohlen.

Besondere Personengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

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

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

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

Erste Infusion

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

Weitere Infusionen

Alle Anwendungsgebiete

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

Gültig nur für rheumatoide Arthritis

Alternatives, schnelleres Infusionsschema für nachfolgende Infusionen

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

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



4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Progressive multifokale Leukoencephalopathie

Alle Patienten, die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis MabThera erhalten, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten. Der Pass enthält für den Patienten wichtige Sicherheitsinformationen bezüglich eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos einschließlich progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML).

Fälle von PML mit tödlichem Ausgang wurden sehr selten nach der Anwendung von MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera eine ähnliche Stabilisierung oder ein verbesserter Verlauf erreicht werden kann.

Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Anwendung von MabThera ist mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden, die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusam-

menhängen 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. Sie stehen nicht speziell mit der Art der Anwendung in Verbindung und können bei beiden Darreichungsformen beobachtet werden.

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

Das schwere Zytokin-Freisetzungs-Syndrom ist gekennzeichnet durch schwere Dyspnoe, die häufig von Bronchospasmus und Hypoxie zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödem begleitet wird. Dieses Syndrom kann mit einigen Merkmalen des Tumorlysesyndroms, wie Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, akutem Nierenversagen, erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Werten, assoziiert sein, sowie möglicherweise auch mit akutem Atemversagen und Todesfolge. Das akute Atemversagen kann z. B. durch pulmonale interstitielle Infiltration oder Ödeme gekennzeichnet sein, die auf einer Röntgenaufnahme des Thorax erkennbar sind. Das Syndrom manifestiert sich häufig innerhalb der ersten oder zweiten Stunde nach Beginn der ersten Infusion. Patienten mit einer vorbestehenden Lungeninsuffizienz oder mit pulmonaler Tumordinfiltration können eine schlechtere Prognose haben und sollen unter besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten, die ein schweres Zytokin-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 nur unter 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 zwei Tage verabreicht werden. Sofern die Lymphozytenzahl weiterhin $> 25 \times 10^9/l$ ist, gilt Letzteres auch für alle weiteren Behandlungszyklen.

Bei 77 % der mit MabThera 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 MabThera und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzlösung oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden 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 MabThera sollen Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide, für den sofortigen Einsatz zur Verfügung stehen. Klinische Manifestationen einer Anaphylaxie können denen eines Zytokin-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 MabThera zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Infusion von MabThera in Erwägung gezogen werden.

Herzerkrankungen

Bei mit MabThera 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.

Hämatologische Toxizitäten

Obwohl MabThera als Monotherapie nicht myelosuppressiv wirkt, sollte eine geplante Behandlung von Patienten mit einer Zahl der neutrophilen Granulozyten $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder einer Zahl der Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$ nur mit Vorsicht erfolgen, da die klinischen Erfahrungen bei diesen Patienten limitiert sind. MabThera 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 MabThera durchgeführt werden.

Infektionen

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

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

Bei Patienten, die MabThera erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang. In den meisten Fällen erhielten diese Patienten auch eine zytotoxische Chemotherapie. Es liegen begrenzte Informationen aus einer Studie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL vor, die vermuten lassen, dass die Behandlung mit MabThera auch den Ausgang einer primären Hepatitis-B-Infektion verschlechtern kann. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit MabThera 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 MabThera behandelt werden. Patienten mit einem positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

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

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen, nach einer Therapie mit MabThera bei Patienten mit NHL und CLL wurde nicht untersucht und eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen. Patienten, die mit MabThera behandelt werden, können eine Impfung

mit inaktiven Impfstoffen erhalten. Jedoch können die Ansprechraten auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer nicht randomisierten Studie hatten Patienten mit rezidivierendem niedriggradigem NHL, die eine MabThera Monotherapie erhielten, im Vergleich zu einer gesunden unbehandelten Kontrollgruppe eine niedrigere Ansprechraten 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 MabThera stabil.

Hautreaktionen

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

Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Methotrexat(MTX)-naive Patienten mit rheumatoider Arthritis

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von MabThera und infusionsbedingten Reaktionen (IRR), die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderer chemischer Mediatoren zusammenhängen können. Vor jeder Infusion von MabThera sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRR zu verringern, sollte bei rheumatoider Arthritis ebenfalls eine Prämedikation mit Glucocorticoiden verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

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 MabThera oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzlösung oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden 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 MabThera vorübergehend oder dauerhaft eingestellt werden. In den meisten Fällen kann nach vollständigem Abklingen der Symptome die Infusion mit einer Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit um 50 % (z. B. von 100 mg/h auf 50 mg/h) weiter verabreicht werden.

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

Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei Patienten mit mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III) oder schweren, unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen vor. Bei Patienten, die mit MabThera behandelt worden waren, wurde das Auftreten vorbestehender ischämischer kardialer Erkrankungen symptomatisch. Es wurden z. B. Angina pectoris sowie Vorhofflimmern und -flattern beobachtet. Deshalb sollte bei Patienten mit einer bekannten kardialen Vorgeschichte und bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, vor der Behandlung mit MabThera das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen durch Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten während der Anwendung von MabThera engmaschig überwacht werden. Da es während der Infusion von MabThera zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor einer Infusion von MabThera in Erwägung gezogen werden.

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

Herzerkrankungen

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



Infektionen

Aufgrund des Wirkmechanismus von MabThera 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 MabThera (siehe Abschnitt 5.1). Während der Behandlung mit MabThera können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). MabThera 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 MabThera an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grundkrankheiten leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen, z. B. bei Hypogammaglobulinämie (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, den Immunglobulinspiegel vor der Einleitung einer Behandlung mit MabThera zu bestimmen.

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

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

Hepatitis-B-Infektionen

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

Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit MabThera 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 MabThera behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Späte Neutropenie

Vor jedem Zyklus mit MabThera 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 Neutro-

philen im Blut durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

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

Immunisierung

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

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

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

Die Erfahrung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 1 Jahr zeigte, dass nach wiederholter Behandlung mit MabThera 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 MabThera.

Gleichzeitige/sequenzielle Anwendung anderer DMARDs bei rheumatoider Arthritis

Die gleichzeitige Anwendung von MabThera 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 anderen Biologika) nach der Anwendung von MabThera 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 MabThera behandelt worden sind. Wenn im Anschluss an eine Behandlung mit MabThera Biologika und/oder DMARDs angewendet werden, sind die Patienten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen.

Malignome

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Patienten, die Titer von humanen Anti-Maus-Antikörpern oder humanen antichimären Antikörpern (HAMA/HACA) aufweisen, können allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, wenn sie zusätzlich mit anderen diagnostischen oder therapeutischen monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

283 Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten nach der Behandlung mit MabThera eine nachfolgende Therapie mit einem biologischen DMARD. Bei diesen Patienten betrug die Rate klinisch relevanter Infektionen während der Behandlung mit MabThera 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 MabThera wirksame kontrazeptive Methoden anwenden.

Schwangerschaft

Immunglobuline der Klasse G können die Plazentaschranke passieren. Die B-Zell-Werte bei neugeborenen Menschen nach der Anwendung von MabThera

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 MabThera 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 MabThera nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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.

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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, +Bronchitis	Sepsis, +Pneumonie, +febrile Infektion, +Herpes zoster, +Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, +akute Bronchitis, +Sinusitis, Hepatitis B ¹		Schwerwiegende Virusinfektion ² , Pneumocystis jirovecii	PML	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Leukopenie, +febrile Neutropenie, +Thrombozytopenie	Anämie, +Panzytopenie, +Granulozytopenie	Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie		Vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel ³	Späte Neutropenie ³
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktionen, Angioödem	Überempfindlichkeit		Anaphylaxie	Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungs-Syndrom ⁴ , Serumkrankheit	Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsoedem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie				
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle	Störung der Geschmacksempfindung		Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung ⁵	Kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne ⁵

Fortsetzung Seite 7



Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis			Schwerer Sehverlust ⁵	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Ohrenscherzen				Gehörverlust ⁵
Herzerkrankungen		+Myokardinfarkt ⁴ und ⁶ , Arrhythmie, +Vorhofflimmern, Tachykardie, +Herzerkrankung	+linksventrikuläres Versagen, +supraventrikuläre Tachykardie, +ventrikuläre Tachykardie, +Angina, +Myokardischämie, Bradykardie	Schwere Herzerkrankungen ⁴ und ⁶	Herzinsuffizienz ⁴ und ⁶	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie			Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytoklastische Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus ⁴ , Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis	Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie	Interstitielle Lungenerkrankung ⁷	Respiratorische Insuffizienz ⁴	Lungeninfiltrate
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung	Vergrößerung des Abdomens		Magen-Darm-Perforation ⁷	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Exanthem, +Alopezie	Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, +Hauterkrankungen			Schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) ⁷	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen ⁴	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen	Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserscheinungen, +Fatigue, +Frösteln, +Multiorganversagen ⁴	Schmerzen an der Infusionsstelle			
Untersuchungen	Verminderte IgG-Serumspiegel					

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

¹ einschließlich Reaktivierung und primären Infektionen, die Häufigkeitsangabe beruht auf dem R-FC-Arm bei rezidivierender/refraktärer CLL

² Siehe auch unten, Abschnitt „Infektionen“

³ Siehe auch unten, Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen“

⁴ Siehe auch unten, Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“. Seltene Todesfälle wurden berichtet

⁵ Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Trat zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der MabThera Therapie auf

⁶ Beobachtet vor allem bei Patienten mit vorausgegangenen kardialen Problemen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie, und waren meistens mit IRR verbunden

⁷ Einschließlich Todesfällen

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 MabThera als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapeutika sind in Tabelle 1 auf Seite 6 zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

MabThera 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 MabThera berichtet. Schwere Infektionen traten bei etwa 4 % der Patienten unter einer Monotherapie mit MabThera auf. Eine höhere Häufigkeit an Infektionen insgesamt, einschließlich Grad 3 oder 4 Infektionen, wurde während der Erhaltungstherapie mit MabThera 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 MabThera andere schwerwiegende Virusinfektionen, entweder neu auftretend, reaktiviert oder verschlimmert, von denen einige tödlich verliefen, berichtet. Die Mehrzahl der Patienten erhielt MabThera 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 Leukoencephalopathie [PML]) oder das Hepatitis-C-Virus verursacht wurden. In klinischen Prüfungen wurde auch über tödlich verlaufende Fälle einer PML berichtet, die nach Krankheitsprogression und Wiederbehandlung aufgetreten sind. Es wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, die meistens bei Patienten auftraten, die MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera plus FC bei bis zu 25 % der mit R-FC behandelten Patienten eine Verlängerung der Neutropenien (definiert als Neutrophilenzahl, die zwischen Tag 24 und Tag 42 nach der letzten Dosis unter $1 \times 10^9/l$ liegt) oder ein verzögertes Auftreten einer Neutropenie (definiert als Neutrophilenzahl unter $1 \times 10^9/l$ nach Tag 42 nach der letzten Dosis bei Patienten ohne vorangegangene verlängerte Neutropenie oder bei Patienten, die sich vor Tag 42 wieder erholt hatten) beobachtet. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Anämien berichtet. Einige Fälle einer späten Neutropenie wurden mehr als 4 Wochen nach der letzten Infusion von MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera behandelt wurden, vergleichbar zur Beobachtungsgruppe. Kardiale Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschließlich Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, linksventrikuläres Versagen, Myokardischämie) bei 3 % der MabThera Patienten und bei < 1 % der Patienten in der Beobachtungsgruppe berichtet. In klini-

schen Studien zur Untersuchung von MabThera 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 MabThera auf oder hingen mit prädisponierenden Faktoren wie Fieber, Infektion, akutem Myokardinfarkt oder vorbestehender respiratorischer oder kardiovaskulärer Erkrankung zusammen. Es wurden keine Unterschiede zwischen der R-CHOP-Gruppe und der CHOP-Gruppe in der Inzidenz anderer kardialer Ereignisse der Grade 3 und 4, einschließlich Herzversagen, Myokardkrankung oder Manifestation einer Koronararterienkrankung, beobachtet. Die Gesamtinzidenz kardialer Erkrankungen der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (4 % bei R-FC, 3 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC).

Respiratorisches System

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

Neurologische Erkrankungen

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Eine Magen-Darm-Perforation, die in einigen Fällen zum Tod führte, wurde bei Patienten beobachtet, die MabThera zur Behand-

lung des Non-Hodgkin-Lymphoms erhielten. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde MabThera mit einer Chemotherapie verabreicht.

IgG-Serumspiegel

In klinischen Studien zur Untersuchung von MabThera als Erhaltungstherapie bei rezidivierendem/refraktärem follikulären Lymphom lagen die medianen IgG-Serumspiegel sowohl in der Beobachtungs- als auch in der MabThera 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 MabThera Gruppe blieb er jedoch stabil. Der Anteil von Patienten mit IgG-Serumspiegeln unterhalb des LLN betrug in der MabThera 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 MabThera behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Patientensubpopulationen – MabThera Monotherapie

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

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

Hohe Tumorlast

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

Erneute Behandlung

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

Patientensubpopulation – MabThera Kombinationstherapie

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Erfahrungen bei der rheumatoiden Arthritis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Anwendung von MabThera 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 MabThera zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis gesehen wurden, wurde nach der Markteinführung über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4) und über Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen berichtet.

Mehrere Behandlungszyklen

Das Nebenwirkungsprofil nach mehreren Behandlungszyklen scheint dem ähnlich zu sein, das nach der ersten Exposition beobachtet wird. Die Rate aller Nebenwirkungen nach der ersten MabThera 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.

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

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

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

² Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Daten nach der Markteinführung.

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

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

⁵ Einschließlich Todesfällen

Infusionsbedingte Reaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung von MabThera in klinischen Studien waren IRR (siehe Tabelle 2 auf Seite 10). Bei 1.135 (36%) von den 3.189 mit MabThera 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 MabThera 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 Behand-

lungszyklus geringer und ab dem 3. Behandlungszyklus wurden entsprechende Ereignisse nur noch selten beobachtet. Die Prämedikation mit einem intravenös verabreichten Glucocorticoid verringerte sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von IRR signifikant (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung berichtet worden.

In einer Studie zur Untersuchung der Sicherheit einer schnelleren Infusion mit MabThera 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 MabThera. Patienten mit einer schweren Infusionsreaktion auf eine Therapie mit Biologika in der Vorgeschichte, die sie aufgrund der rheumatoiden Arthritis erhalten hatten, waren ausgeschlossen. Die Inzidenz, Arten und der Schweregrad der IRR waren mit denen vergleichbar, die in der Vergangenheit beobachtet wurden. Es wurden keine schwerwiegenden IRR beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die Gesamtrate der Infektionen betrug bei den mit MabThera 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 MabThera keine signifikante Zunahme. Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Pneumonie) wurden in klinischen Studien in den MabThera Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet wie in den Kontrollarmen.

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

Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, die MabThera 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 MabThera behandelten Patienten im Verhältnis von 1,3 pro 100 Patientenjahre gegenüber 1,3 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe beobachtet. Die Anteile der Patienten mit kardialen Nebenwirkungen (alle oder schwerwiegende) nahmen im Verlauf mehrerer Behandlungszyklen nicht zu.

Neurologische Ereignisse

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

Neutropenie

Unter Behandlung mit MabThera 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 MabThera auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien entwickelten 0,94 % (13/1.382) der mit MabThera 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 verlaufenen Infektionen verbunden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Auffällige Laborwerte

Hypogammaglobulinämie (IgG oder IgM unter dem Normalwert) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit MabThera 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 MabThera behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

Erfahrungen bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

In der klinischen Studie zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis wurden 99 Patienten mit MabThera (375 mg/m² einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen) und Glucocorticoiden behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen handelt es sich um alle unerwünschten Ereignisse, die in der MabThera Gruppe mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ auftraten.

Tabelle 3

Nebenwirkungen, die in der pivotalen klinischen Studie nach 6 Monaten bei $\geq 5\%$ der mit MabThera behandelten Patienten und mit einer größeren Häufigkeit auftraten als bei der Gruppe mit Vergleichspräparat

Körpersystem Nebenwirkungen	Rituximab (n = 99)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	7 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	18 %
Dyspepsie	6 %
Obstipation	5 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
periphere Ödeme	16 %

Körpersystem Nebenwirkungen	Rituximab (n = 99)
Erkrankungen des Immunsystems	
Zytokin-Freisetzungs-Syndrom	5 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Harnwegsinfektion	7 %
Bronchitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasopharyngitis	5 %
Untersuchungen	
verringertes Hämoglobin	6 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyperkaliämie	5 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Muskelspasmen	18 %
Arthralgie	15 %
Rückenschmerzen	10 %
Muskelschwäche	5 %
Schmerzen der Skelettmuskulatur	5 %
Schmerzen in den Gliedmaßen	5 %
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	10 %
Zittern	10 %
Psychiatrische Erkrankungen	
Insomnie	14 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	12 %
Dyspnö	11 %
Epistaxis	11 %
verstopfte Nase	6 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Akne	7 %
Gefäßerkrankungen	
arterielle Hypertonie	12 %
Hautrötung	5 %

Ausgewählte Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In der klinischen Prüfung zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis waren IRR definiert als unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten und als solche von den Prüfarzten bei der Sicherheits-Patientenpopulation eingestuft wurden. Bei 12 % der 99 mit MabThera 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. MabThera wurde in Kombination mit intravenösen Glucocorticoiden verabreicht, die die Inzidenz und den Schweregrad dieser Ereignisse verringern können.

Infektionen

Bei den 99 mit MabThera behandelten Patienten 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 MabThera Gruppe die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion und trat mit einer Häufigkeit von 4 % auf.

Malignome

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

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

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

Neurologische Ereignisse

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

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die mit MabThera behandelt wurden, wurde

eine Hypogammaglobulinämie beobachtet (IgA, IgG oder IgM unter dem unteren Normalwert). Nach 6 Monaten hatten in der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie in der MabThera Gruppe jeweils 27 %, 58 % bzw. 51 % der Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln bei Baseline niedrige IgA-, IgG- und IgM-Spiegel, verglichen mit jeweils 25 %, 50 % bzw. 46 % in der Cyclophosphamid-Gruppe. Bei Patienten mit niedrigen IgA-, IgG- oder IgM-Spiegeln wurde kein Anstieg in der Rate der Gesamtkontamination oder schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Neutropenie

In der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie zur Untersuchung von MabThera bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis trat bei 24 % der Patienten aus der MabThera 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 MabThera behandelten Patienten verbunden. Die Auswirkung mehrerer Zyklen mit MabThera auf die Entwicklung von Neutropenie bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis wurde in klinischen Prüfungen nicht untersucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen am Menschen liegen begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosen als der zugelassenen Dosis der intravenösen Darreichungsform von MabThera vor. Die höchste bisher am Menschen getestete Dosis von MabThera beträgt 5.000 mg (2.250 mg/m²) und wurde in einer Dosisesskalationsstudie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie getestet. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale festgestellt. Bei Patienten, die eine Überdosierung erhalten haben, ist die Infusion sofort abbrechen und eine engmaschige Überwachung der Patienten angezeigt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01X C02

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

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

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

Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera Gabe 2 Jahre oder länger anhielt. Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis fiel die Anzahl peripherer B-Zellen im Blut nach zwei wöchentlichen Infusionen von Rituximab 375 mg/m² auf < 10 Zellen/Mikroliter und blieb bei den meisten Patienten bis zu Monat 6 auf diesem Niveau. Die Mehrzahl der Patienten (81 %) zeigten Anzeichen eines Wiederanstiegs der B-Zellen mit Spiegeln von > 10 Zellen/Mikroliter bis Monat 12 und 87 % der Patienten bis Monat 18.

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

Follikuläres Lymphom

Monotherapie

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen

In der zentralen Studie erhielten 166 Patienten mit einem Rückfall oder chemotherapie-resistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL 375 mg/m² MabThera als intravenöse Infusion einmal wöchentlich über vier Wochen. Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population betrug 48 % (95 %-Konfidenzintervall [KI₉₅]: 41 %–56 %) mit 6 % vollständigem Ansprechen (complete response, CR) und 42 % teilweisem Ansprechen (partial response, PR). Die projizierte mediane Zeit bis zur Progression (time to progression, TTP) betrug bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, 13,0 Monate. Eine Untergruppenanalyse ergab eine höhere ORR für Patienten mit den histologischen Untergruppen IWF B, C und D, verglichen mit der Untergruppe IWF A (58 % gegenüber 12 %), eine höhere ORR für Patienten, deren größte Läsionen im Durchmesser kleiner als 5 cm waren, im Vergleich zu denen mit Durchmessern über 7 cm (53 % gegenüber 38 %), und eine höhere ORR bei Patienten mit chemosensitivem Rückfall im Vergleich zu Patienten mit chemoresistentem Rückfall (definiert als Ansprechdauer von weniger als 3 Monaten) (50 % gegenüber 22 %). Die ORR betrug bei Patienten mit vorausgegangener autologer Knochenmarktransplantation (autologous bone marrow transplant, ABMT) 78 % gegenüber 43 % bei Patienten ohne ABMT. Weder Alter, Geschlecht, Grad des Lymphoms, ursprüngliche Diagnose, Höhe der Tumorlast, normale oder hohe LDH-Werte noch das Vorliegen einer extranodalen Erkrankung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt (exakter Fischer-Test) auf das Ansprechen gegenüber MabThera. 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:

Tabelle 4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse von vier randomisierten Phase-III-Studien zur Bewertung des Nutzens von MabThera in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien beim follikulären Lymphom

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

EFS: Ereignisfreies Überleben

TTP: Zeit bis zur Progression oder bis zum Eintreten des Todes

PFS: Progressionsfreies Überleben

TTF: Zeit bis zum Therapieversagen

OS-Rate: Überlebensrate zum Zeitpunkt der Analysen

histologischer Typ, positiver bcl-2-Status vor Behandlungsbeginn, Nichtansprechen auf vorangehende Chemotherapie sowie hohe Tumorlast.

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über acht Wochen

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

Initiale Behandlung bei hoher Tumorlast, einmal wöchentlich über vier Wochen

In den zusammengefassten Daten dreier Studien erhielten 39 Patienten mit einem rezidivierenden oder chemoresistenten niedriggradigen oder follikulären B-Zell-NHL mit hoher Tumorlast (Einzelläsionen ≥ 10 cm im Durchmesser) 375 mg/m² MabThera einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über vier Wochen. Die ORR betrug 36 % (KI₉₅: 21 %–51 %; CR 3 %, PR 33 %) mit einer medianen TTP von 9,6 Monaten (Schwankungsbereich 4,5 bis 26,8 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

Erneute Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen

In einer multizentrischen, einarmigen Studie wurden 58 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL, die auf eine Vorbehandlung mit MabThera ein objektives klinisches Ansprechen gezeigt hatten,

erneut mit MabThera behandelt, das ihnen einmal wöchentlich als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m² während vier Wochen verabreicht wurde. Drei dieser Patienten hatten vor ihrer Aufnahme in die Studie zwei Therapiezyklen mit MabThera erhalten, sodass sie während der Studie einen dritten Behandlungszyklus bekamen. Zwei Patienten wurden in der Studie zweimal nachbehandelt. Für die 60 Behandlungswiederholungen im Rahmen der Studie betrug die ORR 38 % (KI₉₅: 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 MabThera erzielt wurde (12,4 Monate), einen positiven Trend.

Initiale Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie

In einer offenen, randomisierten Studie erhielten insgesamt 322 nicht vorbehandelte Patienten mit einem follikulären Lymphom randomisiert entweder eine CVP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² – bis zu maximal 2 mg – am Tag 1 und Prednisolon 40 mg/m²/Tag vom ersten bis zum fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder MabThera 375 mg/m² in Kombination mit CVP (R-CVP). MabThera wurde am ersten Tag eines jeden Therapiezyklus verabreicht. Insgesamt wurden 321 Patienten (162 R-CVP, 159 CVP) behandelt und auf Wirksamkeit untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 53 Monaten. R-CVP zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber der CVP-Therapie bezogen auf den primären Endpunkt, der Zeit bis zum Therapieversagen

Tabelle 5 Erhaltungsphase: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit MabThera gegenüber Beobachtung nach 73 Monaten medianer Beobachtungszeit (im Vergleich zu den Ergebnissen der Primäranalyse, die auf 25 Monaten medianer Beobachtungszeit, und einer aktualisierten Analyse, die auf 48 Monaten medianer Beobachtungszeit beruhen)

	Beobachtung n = 513	MabThera n = 505	Log-Rank p-Wert	Risiko- verminde- rung
Primäre Wirksamkeit				
PFS (median)	48,5 Monate [48,4 Monate] (NR)	NR [NR] (NR)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	42 % [45 %] (50 %)
Sekundäre Wirksamkeit				
EFS (median)	48,4 Monate [47,6 Monate] (37,8 Monate)	NR [NR] (NR)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	39 % [42 %] (46 %)
OS (median)	NR [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2 % [-2 %] (11 %)
TNLT (median)	71,0 Monate [60,2 Monate] (NR)	NR [NR] (NR)	< 0,0001 [< 0,0001] (0,0003)	37 % [39 %] (39 %)
TNCT (median)	85,1 Monate [NR] (NR)	NR [NR] (NR)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30 % [34 %] (40 %)
ORR*	60,7 % [60,7 %] (55,0 %)	79,0 % [79,0 %] (74,0 %)	< 0,0001# [< 0,0001#] (< 0,0001)	OR = 2,43 [OR = 2,43] (OR = 2,33)
Vollständiges Ansprechen (CR/CRu) Rate*	52,7 % [52,7 %] (47,7 %)	66,8 % [72,2 %] (66,8 %)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	OR = 2,34 [OR = 2,34] (OR = 2,21)

* Bei Ende der Erhaltung/Beobachtung; # p-Wert aus dem Chi Square Test.

Die Hauptwerte entsprechen der medianen Beobachtungszeit von 73 Monaten, die kursiv markierten Werte in Klammern entsprechen der medianen Beobachtungszeit von 48 Monaten und die Werte in Klammern entsprechen der medianen Beobachtungszeit von 25 Monaten (Primäranalyse).

PFS: progressionsfreies Überleben; EFS: ereignisfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; TNLT: Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung; TNCT: Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung; ORR: Gesamtansprechrate; NR: zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs nicht erreichbar; OR = Odds Ratio.

Tabelle 6 Induktionsphase: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von CHOP gegenüber R-CHOP (mediane Beobachtungszeit 31 Monate)

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

¹⁾ Schätzungen berechnet gemäß Risikoverhältnis (Hazard Ratio)

²⁾ Letztes Ansprechen des Tumors wie vom Prüfarzt beurteilt. Der „primäre“ statistische Test für das „Ansprechen“ war der Trend-Test von CR gegenüber PR gegenüber Nicht-Ansprechen ($p < 0,0001$)

Abkürzungen: NA: nicht verfügbar; ORR: Gesamtansprechrate; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen

(27 Monate gegenüber 6,6 Monate, $p < 0,0001$ Log-Rank-Test). Der Anteil an Patienten mit einer Tumor-Ansprechrate (CR, CRu, PR) war in der R-CVP-Gruppe signifikant höher (80,9 %) ($p < 0,0001$ Chi-Quadrat-Test) als in der CVP-Gruppe (57,2 %). Die Behandlung mit R-CVP verlängerte im Vergleich zu CVP signifikant die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Eintreten des Todes (33,6 Monate gegenüber 14,7 Monate, $p < 0,0001$ Log-Rank-Test). Die mediane Ansprechdauer betrug in der R-CVP-Gruppe 37,7 Mo-

nate und in der CVP-Gruppe 13,5 Monate ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test).

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte für Patienten in der R-CVP-Gruppe einen signifikanten 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 MabThera 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 4 auf Seite 13 zusammengefasst.

Erhaltungstherapie

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

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 25 Monaten ab Randomisierung, führte die Erhaltungstherapie mit MabThera bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom, verglichen mit der Beobachtungsgruppe zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung in Bezug auf den primären Endpunkt, das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) (Tabelle 5).

Ein signifikanter Nutzen der Erhaltungstherapie mit MabThera wurde ebenfalls für die sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS), Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung (TNLT), Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung (TNCT) und Gesamtansprechrate (ORR) beobachtet (Tabelle 5). Die Ergebnisse der Primäranalyse wurden durch die längere Nachbeobachtungszeit bestätigt (mediane Beobachtungszeit: 48 Monate und 73 Monate). Die aktualisierten Ergebnisse wurden in Tabelle 5 eingefügt und ermöglichen so einen Vergleich zwischen der Nachbeobachtungszeit von 25, 48 und 73 Monaten.

Die MabThera 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.



Tabelle 7 Erhaltungstherapie: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von MabThera gegenüber der Beobachtungsgruppe (mediane Beobachtungszeit 28 Monate)

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

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

Rezidiertes/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 MabThera plus CHOP (R-CHOP, 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 MabThera Erhaltungstherapie (n = 167) oder wurden der Beobachtungsgruppe zugeteilt (n = 167). Die MabThera Erhaltungstherapie bestand aus einer Einzelinfusion von MabThera in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche, die alle 3 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht wurde.

Die abschließende Auswertung zur Wirksamkeit schloss alle in beiden Studienabschnitten randomisierten Patienten ein. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten der in der Induktionsphase randomisierten Patienten verbesserte R-CHOP die Prognose der Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom gegenüber CHOP signifikant (siehe Tabelle 6 auf Seite 14).

Bei Patienten, die der Erhaltungstherapie der Studie zugeteilt wurden, betrug die mediane Beobachtungszeit 28 Monate ab Randomisierung auf die Erhaltungstherapie. Die Erhaltungstherapie mit MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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

MabThera Erhaltungstherapie-Gruppe gegenüber 57 % in der Beobachtungsgruppe. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit bestätigte den signifikanten Nutzen der MabThera Erhaltungstherapie gegenüber der Beobachtungsgruppe (p = 0,0039 Log-Rank-Test). Die Erhaltungstherapie mit MabThera verringerte das Risiko des Eintretens des Todes um 56 % (95 % KI; 22 % – 75 %). (Siehe Tabelle 7)

Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit MabThera 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 7). Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit CHOP ansprachen, verlängerte die Erhaltungstherapie mit MabThera 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 MabThera sowohl bei den Patienten, die auf CHOP ansprachen, als auch bei den Patienten, die auf R-CHOP ansprachen, zu einem signifikanten Nutzen hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit; dennoch ist zur Bestätigung dieser Beobachtung eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

In einer randomisierten, offenen Studie erhielten insgesamt 399 nicht vorbehandelte ältere Patienten (im Alter von 60 bis 80 Jahren) mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom entweder eine Standard-CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m²,

Tabelle 8a Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von MabThera in Kombination mit FC gegenüber FC allein – 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko-verminde-rung
	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 %
Krankheitsfreies Überleben	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Ansprechrate (CR, nPR oder PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
CR-Rate	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Ansprechdauer*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Krankheitsfreies Überleben (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Zeit bis zu einer erneuten Behandlung	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi Square 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 8b 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		Risiko-verhältnis (KI _{95%})	p-Wert (Wald-Test, nicht bereinigt)
	FC	R-FC		
Binet-Stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet-Stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet-Stadium C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 9 Behandlung der rezidivierenden/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie
Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von MabThera in Kombination
mit FC gegenüber FC allein (25,3 Monate mediane Beobachtungszeit)

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko-verminderung
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank p-Wert	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Gesamtüberleben	51,9	NR	0,2874	17 %
Krankheitsfreies Überleben	19,3	28,7	0,0002	36 %
Ansprechraten (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 %

Ansprechraten 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

Vincristin 1,4 mg/m² – bis zu maximal 2 mg – am Tag 1 und Prednison 40 mg/m²/Tag vom ersten bis fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera wurde am ersten 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 acht Zyklen betrug 76,2 % in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 62,4 % in der CHOP-Gruppe (p = 0,0028). Das Risiko einer Progression der Krankheit war um 46 % und das Risiko eines Rückfalls um 51 % verringert. In allen Patientenuntergruppen (eingeteilt nach Geschlecht, Alter, altersangepasstem Internationalem Prognose-Index [IPI], Ann Arbor Stadium, ECOG, β -2-Mikroglobulin, LDH, Albumin, B-Symptome, hoher Tumorstadium, extranodalen Stellen, Beteiligung des Knochenmarks) lag das Risikoverhältnis für ereignisfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit (R-CHOP im Vergleich zu CHOP) bei weniger als 0,83 bzw. 0,95. R-CHOP war mit einer Verbesserung der Prognose

sowohl für Patienten mit hohem als auch für Patienten mit geringem Risiko gemäß altersangepasstem IPI verbunden.

Klinische Laborwerte

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

Chronische lymphatische Leukämie

In zwei offenen, randomisierten Studien erhielten insgesamt 817 nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und 552 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL entweder eine Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC, Fludarabin 25 mg/m², Cyclophosphamid 250 mg/m², an den Tagen 1–3) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder MabThera in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC). MabThera wurde während des ersten Behandlungszyklus einen Tag vor der Chemotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m² und am Tag 1 der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 500 mg/m² verabreicht. Aus der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurden die Patienten ausgeschlossen, die zuvor mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden oder die refraktär auf Fludarabin oder Nukleosidanaloga waren (definiert als Nicht-Erreichen einer partiellen Remission über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten). Insgesamt wurden 810 Patienten (403 R-FC, 407 FC) der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (Tabelle 8a auf Seite 15 und Tabelle 8b) und 552 Patienten (276 R-FC, 276 FC) der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL (Tabelle 9) 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 8a auf Seite 15). 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 8b).

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

Ergebnisse aus anderen supportiven Studien, bei denen für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter und/oder rezidivierender/refraktärer CLL MabThera in

**Tabelle 10 Ergebnisse zum klinischen Ansprechen in Studie 1 zum Zeitpunkt des primären Studienendpunkts (ITT-Population)**

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

[†] Ergebnis nach 24 Wochen

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo + MTX zum Zeitpunkt des primären Endpunkts:

*** p ≤ 0,0001

Tabelle 11 Radiologische Ergebnisse nach einem Jahr in Studie 1 (mITT-Population)

	Placebo + MTX	MabThera + 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

Tabelle 12 Auswirkungen auf Körperfunktion und Lebensqualität nach 24 Wochen in Studie 1

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

[†] Ergebnis nach 24 Wochen

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo zum Zeitpunkt des primären Endpunkts: * p < 0,05,

** p < 0,001, *** p ≤ 0,0001

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

Tabelle 13 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.

Kombination mit anderen Chemotherapie-regimen (einschließlich CHOP, FCM, PC, PCM, Bendamustin und Cladribin) eingesetzt wurden, zeigten ebenfalls hohe Gesamtansprechraten mit einem Therapie-nutzen hinsichtlich der PFS-Raten, wenn-gleich mit gering erhöhter Toxizität (insbe-sondere Myelotoxizität). Diese Studien un-terstützen die Anwendung von MabThera mit jeder Chemotherapie.

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

Kinder und Jugendliche

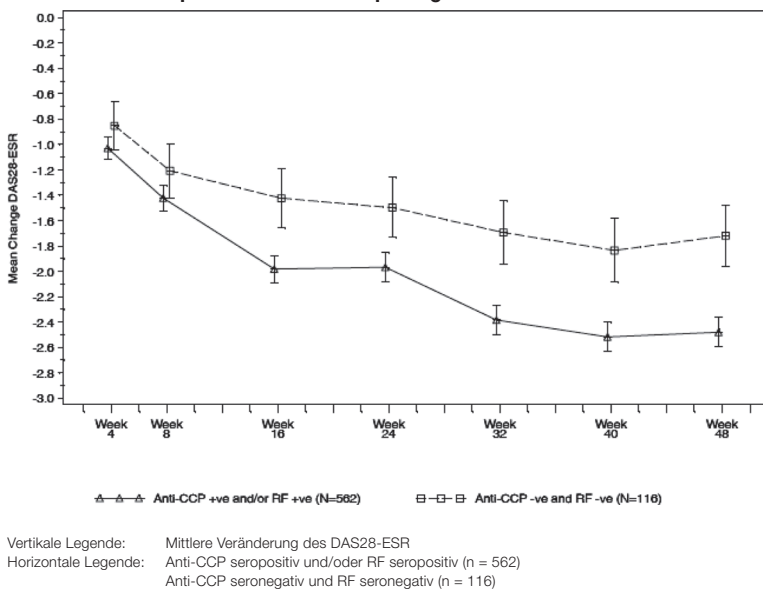
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für MabThera eine Freistellung von der Ver-pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei follikulärem Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Ab-schnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwen-dung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Erfahrung bei rheumatoider Ar-thritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von MabThera bei der Linderung von Anzeichen und Symptomen der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, die auf TNF-Hemmer unge-nügend angesprochen hatten, wurde in einer pivotalen randomisierten, kontrollier-ten, doppelblinden Multizenterstudie (Stu-die 1) nachgewiesen.

Studie 1 beurteilte 517 Patienten, die auf eine oder mehrere Therapien mit TNF-Hemmern ungenügend angesprochen hat-ten oder diese nicht vertrugen. Geeignete Patienten hatten eine aktive rheumatoide Arthritis, die gemäß den Kriterien des Ame-rican College of Rheumatology (ACR) diag-nostiziert worden war. MabThera wurde mit zwei intravenösen Infusionen im Abstand von 15 Tagen verabreicht. Die Patienten erhielten zwei intravenöse Infusionen zu je 1.000 mg MabThera oder Placebo jeweils in Kombination mit MTX. Alle Patienten er-hielten 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 pri-märe Endpunkt war der Anteil der Patien-ten, die nach 24 Wochen ein ACR20-An-sprechen erreichten. Die Patienten wurden bezüglich der Langzeit-Endpunkte über 24 Wochen hinaus nachbeobachtet, ein-schließlich einer radiologischen Beurteilung nach 56 und 104 Wochen. Während dieses Zeitraums erhielten 81 % der Patienten aus der ursprünglichen Placebogruppe zwis-chen den Wochen 24 und 56 im Rahmen eines erweiterten, offenen Studienprotokolls MabThera.

In Studien mit MabThera bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Patienten ohne vorherige Behandlung mit Methotrexat und Patienten, die auf Methotrexat nicht aus-reichend angesprochen haben und noch nicht mit TNF-Hemmern behandelt worden sind) wurden die primären Endpunkte er-reicht. MabThera darf aber bei diesen Pa-tienten nicht angewendet werden, da die Daten zur Langzeitsicherheit von MabThera

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

unzureichend sind, insbesondere bezüglich dem Risiko zur Entwicklung von Malignomen und PML.

Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität

Die Therapie mit MabThera 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 10 auf Seite 17). 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 C-reaktives Protein [mg/dl]).

Bei Patienten, die mit MabThera 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 10 auf Seite 17). Ebenso wurde in allen Studien bei signifikant mehr mit MabThera und Methotrexat behandelten Patienten ein gutes bis mäßiges EULAR (European League Against Rheumatism)-Ansprechen erzielt als unter Methotrexat allein (Tabelle 10 auf Seite 17).

Radiologisches Ansprechen

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

In Studie 1, die bei Patienten durchgeführt wurde, die auf eine oder mehrere Therapien

mit TNF-Hemmern ungenügend angesprochen hatten oder diese nicht vertrugen, zeigten die mit MabThera 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, MabThera. Auch zeigte ein höherer Anteil an Patienten, die ursprünglich die Behandlung mit MabThera und Methotrexat erhielten, über 56 Wochen keine erosive Progression (Tabelle 11 auf Seite 17).

Die Verlangsamung der progressiven Gelenkschädigung wurde auch langfristig beobachtet. Die radiologische Analyse nach 2 Jahren in Studie 1 ergab bei den Patienten, die MabThera 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 MabThera 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 MabThera behandelten Patienten, die einen minimal klinisch relevanten Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) bei dem HAQ-DI aufwiesen (definiert als eine individuelle Abnahme des Gesamtscores von > 0,22), waren ebenfalls höher als bei den Patienten, die Methotrexat allein erhielten (Tabelle 12 auf Seite 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 12 auf Seite 17).

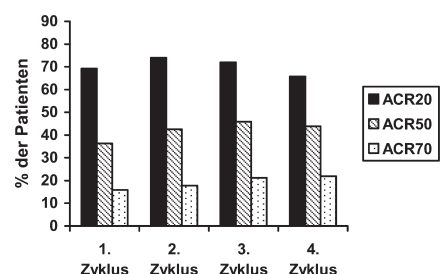
Wirksamkeit bei Autoantikörper(RF und/oder Anti-CCP)-positiven Patienten

Bei mit MabThera 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 MabThera 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 13 auf Seite 17). Diese Ergebnisse wiederholten sich in Woche 48. Dort erhöhte die Autoantikörper-Positivität auch die Wahrscheinlichkeit signifikant, ein ACR70-Ansprechen zu erreichen. In Woche 48 war es bei seropositiven Patienten 2- bis 3-mal wahrscheinlicher, ein ACR-Ansprechen zu erzielen, als bei den seronegativen Patienten. Bei den seropositiven Patienten kam es im Vergleich zu den seronegativen Patienten auch zu einer signifikant stärkeren Abnahme des DAS28-ESR (Abbildung 1).

Langzeitwirksamkeit bei mehreren Behandlungszyklen

Die Behandlung mit MabThera in Kombination mit Methotrexat über mehrere Behandlungszyklen führte zu anhaltenden Verbesserungen 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 HACA nach einer Behandlung mit MabThera in klinischen Studien positiv aus. Das Auftreten von HACA 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 HACA 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 MabThera eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei autoimmuner Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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

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

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

Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Behandlung, definiert als ein Birmingham Vasculitis Activity Score für Wegenersche Granulomatose (BVAS/WG) von 0 und abgeschlossener Glucocorticoid-Therapie. Die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheits-Marge der Behandlungsunterschiede lag bei 20 %. In dieser Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von MabThera im Vergleich zu Cyclophosphamid in Bezug auf eine vollständige Remission nach 6 Monaten nachgewiesen (Tabelle 14).

Die Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierter als auch mit rezidivierender Erkrankung nachgewiesen (Tabelle 15 auf Seite 20).

Vollständige Remission nach 12 und 18 Monaten

In der MabThera 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 MabThera behandelten Gruppe 8 Rezidive beobachtet, verglichen mit 4 Rezidiven in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe.

Wiederholte Behandlung mit MabThera

Basierend auf der Beurteilung des jeweiligen Prüfarztes erhielten 15 Patienten zur Behandlung eines Rezidivs, das zwischen 6 und 18 Monaten nach dem ersten Zyklus von MabThera auftrat, einen zweiten Zyklus mit MabThera. Die begrenzten Daten aus dieser Studie schließen jegliche Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit weiterer Behandlungszyklen mit MabThera bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis aus.

Eine Fortführung der immunsuppressiven Therapie kann insbesondere bei Patienten mit einem Risiko für ein Rezidiv angebracht sein (z. B. bei Patienten mit Rezidiven und Granulomatose mit Polyangiitis in der Anamnese oder bei Patienten, die neben einem PR3-ANCA-Titer eine Rekonstitution der B-Lymphozyten bei der Kontrolle aufwiesen). Wenn es unter der Behandlung von MabThera zu einer Remission gekommen ist, kann eine Fortführung der immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden, um einem Rezidiv vorzubeugen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von MabThera in der Erhaltungstherapie ist nicht erwiesen.

Laboruntersuchungen

Insgesamt fiel bei 23 von 99 (23 %) der in der klinischen Prüfung mit MabThera behandelten Patienten der Test auf HACA 18 Monate nach der Behandlung positiv aus. Keiner der 99 mit MabThera behandelten Patienten war zum Zeitpunkt des Screenings HACA-positiv. Die klinische Relevanz der HACA-Bildung bei mit MabThera behandelten Patienten ist nicht klar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Non-Hodgkin-Lymphom

Auf der Grundlage einer Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 298 Patienten mit einem NHL, die eine oder mehrere Infusionen MabThera als Monotherapie oder

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

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

Nach achtmaliger Verabreichung von MabThera in wöchentlichen Abständen bei 37 Patienten mit einem NHL in einer Dosierung von 375 mg/m² als intravenöse

Tabelle 14 Prozentsatz der Patienten, die nach 6 Monaten eine vollständige Remission erreichten (Intent-to-Treat-Population*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamid (n = 98)	Behandlungs- unterschied (MabThera – 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 15 Vollständige Remission nach 6 Monaten je nach Krankheitsstatus

	MabThera	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

Infusion, erhöhte sich die durchschnittliche C_{\max} mit jeder weiteren Infusion und betrug zwischen durchschnittlich 243 $\mu\text{g/ml}$ (Schwankungsbereich 16–582 $\mu\text{g/ml}$) nach der ersten Infusion und bis zu 550 $\mu\text{g/ml}$ (Schwankungsbereich 171–1177 $\mu\text{g/ml}$) nach der achten Infusion.

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

Chronische lymphatische Leukämie

Bei Patienten mit CLL wurde MabThera 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 $\mu\text{g/ml}$ (Schwankungsbereich 97–764 $\mu\text{g/ml}$) und die durchschnittliche terminale Halbwertszeit betrug 32 Tage (Schwankungsbereich 14–62 Tage).

Rheumatoide Arthritis

Im Anschluss an zwei intravenöse Infusionen von MabThera zu je 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen betrug die durchschnittliche terminale Halbwertszeit 20,8 Tage (Schwankungsbereich 8,58 bis 35,9 Tage), die durchschnittliche systemische Clearance belief sich auf 0,23 l/Tag (Schwankungsbereich 0,091 bis 0,67 l/Tag) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht auf 4,6 l (Schwankungsbereich 1,7 bis 7,51 l). Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik anhand der gleichen Daten ergab ähnliche Durchschnittswerte für die systemische Clearance und die Halbwertszeit, nämlich 0,26 l/Tag bzw. 20,4 Tage. Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik ergab, dass die Körperoberfläche und das Geschlecht die signifikantesten Kovariaten waren, mit denen sich die interindividuellen Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter erklären ließen. Nach Abgleich der Körperoberflächen hatten männliche Probanden ein größeres Verteilungsvolumen und eine schnellere Clearance als weibliche Probanden. Die geschlechtsbedingten pharmakokinetischen Unterschiede werden nicht als klinisch bedeutsam eingestuft, und eine Dosisanpassung

ist nicht erforderlich. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde in vier Studien nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg an den Tagen 1 und 15 untersucht. In allen diesen Studien verlief die Pharmakokinetik von Rituximab über den untersuchten begrenzten Dosisbereich proportional zur Dosis. Die mittlere C_{\max} von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 157 bis 171 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 500 mg und von 298 bis 341 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 1.000 mg. Nach der zweiten Infusion lag die mittlere C_{\max} im Bereich von 183 bis 198 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 500 mg und von 355 bis 404 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 15 bis 16 Tage für die Dosisgruppe mit 2 \times 500 mg und 17 bis 21 Tage für die Dosisgruppe mit 2 \times 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 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 500 mg und von 317 bis 370 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 1.000 mg. Die C_{\max} nach der zweiten Infusion betrug 207 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 500 mg und reichte von 377 bis 386 $\mu\text{g/ml}$ für die Dosis von 2 \times 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit nach der zweiten Infusion im zweiten Behandlungszyklus betrug 19 Tage für die Dosisgruppe mit 2 \times 500 mg und reichte von 21 bis 22 Tage für die Dosisgruppe mit 2 \times 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 \times 1.000 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen) ähnlich und beliefen sich auf 369 $\mu\text{g/ml}$ für die durchschnittliche maximale Serumkonzentration und 19,2 Tage für die durchschnittliche terminale Halbwertszeit.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Standardtests zur Untersuchung der Mutagenität wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Es wurden keine Langzeituntersuchungen an Tieren durchgeführt, die das karzinogene Potenzial von Rituximab bestimmen. Spezifische Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Rituximab auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. In allgemeinen Studien zur Toxizität an Cynomolgus-Affen wurden keine schädlichen Wirkungen auf die Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Tieren beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zwischen MabThera und Polyvinylchlorid- oder Polyäthylen-Beuteln oder Infusions-Sets wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

Die infusionsbereite Lösung von MabThera ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch – chemisch 24 Stunden und danach bei Raumtemperatur 12 Stunden stabil.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MabThera 100 mg
Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Butyl-Gummistopfen, mit 100 mg Rituximab in 10 ml.
Packungen mit zwei Durchstechflaschen.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die erforderliche Menge von MabThera ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und in einem Infusionsbehälter, der sterile, pyrogenfreie 0,9%ige wässrige Natriumchloridlösung zur Injektion (9 mg/ml, 0,9 %) oder 5%ige wässrige Glukoselösung enthält, auf eine berechnete Rituximab-Konzentration von 1 bis 4 mg/ml zu verdünnen. Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Sterilität der zubereiteten Lösungen ist unbedingt sicherzustellen. Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatisch wirkenden Substanzen enthält, muss unter sterilen Bedingungen gearbeitet werden. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Niederschläge oder Verfärbung untersucht werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

MabThera 100 mg
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg
EU/1/98/067/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Juni 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
2. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

MabThera 100 mg
2 Durchstechflaschen mit 10 ml [N 2]

MabThera 500 mg
1 Durchstechflasche mit 50 ml [N 1]

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt